Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

DER EINFLUSS AKUTER BETA-REZEPTORENBLOCKADE UND-STIMULATION AUF DEN BASALEN UND ANGIOTENSINSTIMULIERTEN BLUTDRUCK BEI WISTARRATTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Karl Josef Osterziel
aus Untereppach - Neuenstein

1980

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

DER EINFLUSS AKUTER BETA-REZEPTORENBLOCKADE UND-STIMULATION AUF DEN BASALEN UND ANGIOTENSINSTIMULIERTEN BLUTDRUCK BEI WISTARRATTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Karl Josef Osterziel
aus Untereppach - Neuenstein

1980

Dekan:	Professor Dr. G. Rassner
1. Berichterstatter:	Professor Dr. K. Hayduk
	(Professor Dr. K. Kochsiek)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. S. Heller

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meinen Eltern

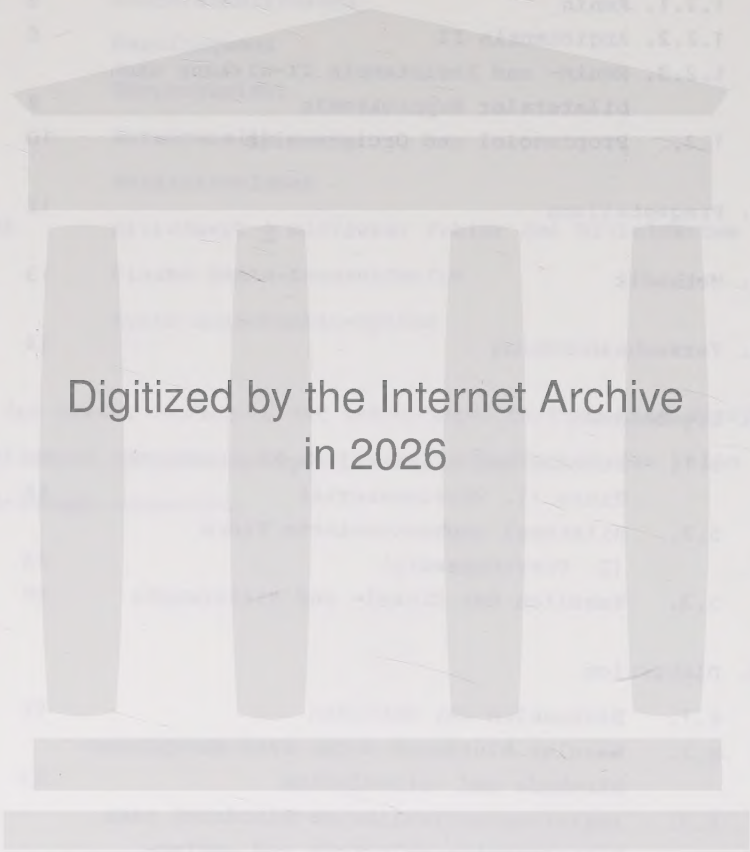
VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

A II	Angiotensin II
BD	Blutdruck
ΔBD	Blutdruckdifferenz
HF	Herzfrequenz
KG	Körpergewicht
NA	Noradrenalin
HZV	Herzzeitvolumen
MW±SE	Mittelwert ± mittlerer Fehler des Mittelwertes
PRC	Plasma-Renin-Konzentration
RAS	Renin-Angiotensin-System

Bei der ersten Erwähnung der Abkürzungen im Text sind diese in Klammern angegeben. In der Zusammenfassung werden keine Abkürzungen verwendet.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	
1.1.	Historischer Überblick	1
1.2.	Renin-Angiotensin-System	2
1.2.1.	Renin	2
1.2.2.	Angiotensin II	6
1.2.3.	Renin- und Angiotensin II-Wirkung nach bilateraler Nephrektomie	9
1.3.	Propranolol und Orciprenalin	10
2.	Fragestellung	12
3.	Methodik	13
4.	Versuchsanordnung	14
5.	Ergebnisse	
5.1.	Normale und bilateral nephrektomierte Tiere (1. Versuchsserie)	18
5.2.	Bilateral nephrektomierte Tiere (2. Versuchsserie)	33
5.3.	Tabellen der Einzel- und Mittelwerte	39
6.	Diskussion	
6.1.	Diskussion der Methoden	52
6.2.	Basaler Blutdruck unter Beta-Rezeptorenblockade und -stimulation	53
6.3.	Angiotensinstimulierter Blutdruck nach Beta-Rezeptorenblockade und -stimulation	57
7.	Zusammenfassung	62
8.	Literaturverzeichnis	65


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0060

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

TIGERSTEDT und BERGMAN entdeckten im Jahre 1898, daß aus Kaninchennieren eine blutdrucksteigernde Substanz, die sie Renin nannten, extrahiert werden konnte (209).
Für die Wirksamkeit von Renin bei der Blutdrucksteigerung nach Ligatur der Nierenarterie oder einzelner Arterienäste sprachen die Versuche von HARTWICH (105). GOLDBLATTS Studien über die experimentelle Hypertonie nach ein- oder beidseitiger Nierenarterienstenose lösten eine Vielzahl weiterer Untersuchungen über die Rolle der Niere und des bis dahin unbeachteten Renins bei der Pathogenese der arteriellen Hypertonie aus (91).
GOORMAGHTIGH entdeckte 1939 die endokrine Funktion der afibrillären epitheloiden Zellen in der Media der afferenten Arteriole. Er nahm an, daß die blutdrucksteigernde Substanz, die sich in ischämischen Nieren findet, in diesen Zellen produziert wird (92).
Im folgenden Jahr gelang BRAUN-MENENDEZ et al. und PAGE und HELMER unabhängig voneinander der Nachweis, daß Renin aus einem Plasmaglobulin enzymatisch das vasopressorisch wirksame Hypertensin bzw. Angiotonin freisetzt (30,161).Nach dem Beweis der Identität beider Verbindungen einigte man sich 1958 auf den Namen Angiotensin (29).
SKEGGS et al. differenzierten 1953 zwei Formen von Hypertensin, von denen die eine - Hypertensin I - schnell enzymatisch in die zweite - Hypertensin II - umgewandelt wird (197). Drei Jahre später gelang derselben Arbeitsgruppe die Strukturaufklärung von Hypertensin I und II (198).
Die Beobachtungen von GROSS aus dem Jahre 1958 sprachen für eine enge Beziehung zwischen der inkretorischen Aktivität in der Niere und dem Funktionszustand der Zona

glomerulosa der Nebennierenrinde, der Produktionsstätte von Aldosteron (97,195). Die Synthese von Angiotensin durch SCHWYZER ermöglichte die Überprüfung der Hypothese (188). GENEST et al. und LARAGH et al. wiesen 1960 einen direkten Einfluß von Angiotensin II auf die Sekretionsrate von Aldosteron nach (89,142).
NG und VANE stellten fest, daß Angiotensin I zum größten Teil im Lungenkreislauf durch das converting enzyme in Angiotensin II umgewandelt wird (155).
Die erste Reindarstellung von Renin aus Schweinenieren und die Aufklärung seiner Aminosäuresequenz gelang INAGAMI und MURAKAMI im Jahre 1977 (115).

1.2. Renin-Angiotensin-System

1.2.1. Renin

Renin wird in den myoepithelialen juxtaglomerulären Zellen der Niere gebildet und dort in Granula gespeichert (48, 123,210). Die juxtaglomerulären Zellen sind vor allem in der Media der afferenten Arteriole, in geringerem Ausmaß auch in der efferenten Arteriole und im Mesangium nachweisbar (11,194). Renin ist ein Glykoprotein (Molekulargewicht: 37 000 - 43 000), das bei einem pH-Optimum von 5,5 - 6,5 von Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I abgespaltet (197,222). Die Plasma-Halbwertszeit von Renin liegt zwischen 3 und 90 Minuten (6,150,169). Renin wird größtenteils in der Leber inaktiviert, ein kleiner Teil wird über die Nieren ausgeschieden (107,120,169). Neben dem enzymatisch aktiven Renin wurde im Plasma eine inaktive Form nachgewiesen (173,189). Außer in der Niere wird auch in vielen anderen Organen und Geweben Renin und reninähnliche Aktivität gefunden (106,168,178,219). Die physiologische Bedeutung des extrarenalen Renins ist noch weitgehend unbekannt.

Regulation der Reninsekretion

An der Regulation der Reninsekretion sind zwei intrarenale Rezeptoren, das sympathische Nervensystem und verschiedene humorale Substanzen beteiligt.

Bedeutung des renalen Gefäßrezeptors

Den ersten Hinweis auf einen Einfluß hämodynamischer Parameter auf die Reninsekretion erbrachten Experimente von KOHLSTEDT und PAGE, die nach einer Reduktion des Pulsdruckes eine erhöhte Reninfreisetzung beobachteten (135). 1958 stellte TOBIAN die "Barorezeptorenhypothese" auf. Nach seiner Theorie sollen die juxtaglomerulären Zellen Dehnungsrezeptoren darstellen, die entsprechend dem Dehnungszustand der Arteriolenwand die Reninsekretionsrate modifizieren (211). BLAINE et al. schalteten durch Experimente an adrenalektomierten Hunden die anderen an der Reninsekretion beteiligten Mechanismen aus. Auf diese Weise konnte die Existenz des Gefäßrezeptors nachgewiesen werden (18,19,20,21). Zahlreiche weitere Untersuchungen bestätigten die Existenz des renalen Barorezeptors (45,95, 111,124,199).

Rolle der Macula densa

VANDER und MILLER vertraten als erste die Hypothese, daß eine Abnahme der Natriumkonzentration an der Macula densa eine erhöhte Reninsekretion bewirkt (216). DI BONO und FREEMAN et al. konnten diese Theorie stützen (66,84). NASH et al. sowie VANDER und CARLSON sahen in einem verminderten Natriumtransport der Macula densa Zellen den spezifischen Reiz für die Erhöhung der Reninsekretion (154,217). Im Gegensatz dazu folgerten THURAU und SCHNERMAN aus Mikropunktionsuntersuchungen, daß eine erhöhte

Natriumkonzentration an der Macula densa eine Steigerung der Reninfreisetzung verursacht (206). Die erhöhte Reninsekretion soll durch die Freisetzung von bereits synthetisiertem Renin bewirkt werden (207). Auch MEYER et al. und COOKE et al. sahen die Höhe der Natriumkonzentration an der Macula densa als direkten Stimulus für die Reninsekretion (49,149). Untersuchungen von KIRCHNER et al. wiesen auf eine Bedeutung des Chloridions bei der Reninsekretion hin. Bei Erhöhung des Chloridtransports im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife soll die Reninsekretion supprimiert werden (133).

Sympatho-adrenerges System

1964 beschrieb BARAJAS marklose Nervenfasern in der afferenten und efferenten Arteriole (10). Im folgenden Jahr konnte VANDER nach Stimulation der sympathischen Nierennerven einen Anstieg der Plasma-Renin-Konzentration (PRC) feststellen (214). 1968 gelang es WÄGERMARK, die sympathische Innervation des juxtaglomerulären Apparates mittels Fluoreszenztechnik zu beweisen (221). Die Untersuchungen von JOHNSON et al., LA GRANGE et al. und RICHARDSON et al. lassen auf einen direkten Einfluß der sympathischen Nerven auf die Reninfreisetzung schließen (121,139,179). Die Steigerung der Reninsekretion durch Orthostase (93,234), körperliche Aktivität (28) und Kälte (93) ist zumindest zum Teil auf die erhöhte sympathische Aktivität zurückzuführen. In mehreren Untersuchungen konnte durch direkte und reflektorische Stimulation verschiedener Areale des Zentralnervensystems die Reninfreisetzung modifiziert werden (167,179,212,234). Beobachtungen von ZEHR und FEIGL stützen die Hypothese, daß eine tonische Aktivität der den juxtaglomerulären Apparat versorgenden sympathischen Nervenfasern einen Teil der basalen Reninsekretion vermittelt (235). VANDER und WATHEN et al. erzielten

durch intravenöse Infusion von Katecholaminen eine Steigerung der Reninfreisetzung (214,224). JOHNSON et al. trennten die indirekte Wirkung von Noradrenalin (NA) auf die juxtaglomerulären Zellen von der indirekten Wirkung des Adrenalins, das über eine Beeinflussung der renalen Arteriolen wirken soll (121). Dagegen belegten in vitro Befunde sowohl einen direkten Einfluß von NA als auch von Adrenalin bei der Reninsekretion (119,159).

Bis heute herrscht jedoch noch keine Klarheit über die Natur des adrenergen Rezeptors in der Membran der juxtaglomerulären Zellen. WINER vermutete eine Beteiligung von Alpha- und Beta-Rezeptoren (229). COOTE beobachtete unter Alpha-Rezeptorenstimulation eine Zunahme, PETTINGER eine Abnahme der Reninsekretion (50,171). Dagegen hält STRANG eine Beteiligung von Alpha-Rezeptoren an der Reninfreisetzung für unwahrscheinlich (204). MEURER schreibt den Beta-1- und den Beta-2-Rezeptoren eine Mitwirkung bei der Reninsekretion zu (147). Lediglich den Beta-1-Rezeptorentyp postulieren JOHNSON, WILTON, DESAULLES und DAVIES (52,64,122,228). Im Gegensatz dazu vertreten WEBER, JOHNS und CAPPONI die Hypothese, daß die beta-adrenerge Regulation der Reninsekretion ausschließlich über Beta-2-Rezeptoren vermittelt wird (40,119,226). Ob das intrazelluläre c-AMP als second messenger fungiert, konnte bis heute nicht entschieden werden (159). Neuere Untersuchungen sprechen für einen Einfluß der Höhe der c-AMP Konzentration auf die Reninsekretion (112).

Weitere auf die Reninsekretion einwirkende Faktoren

Chronisch verminderte Kochsalzzufuhr oder akuter Kochsalzentzug durch Diuretika führt zu einer Erhöhung der Reninsekretion (33,82,83). Umgekehrt wird durch gesteigerte Zufuhr von Natriumchlorid die Reninsekretion gedrosselt (63). Angiotensin II hemmt im Sinne einer negativen

Rückkopplung die Reninsekretion (36,55). Vasopressin vermindert die Reninfreisetzung (215). Eine Erhöhung der Kaliumkonzentration supprimiert gleichfalls die Reninfreisetzung, möglicherweise durch eine Einwirkung an der Macula densa (186,191,220). Befunde über einen Einfluß von Kalzium bei der Reninsekretion und der Kontrolle des Glomerulumfiltrates eines Einzelnephrons bedürfen weiterer Überprüfung (116,135a). Renale Prostaglandine sind ebenfalls an der Regulation der Reninliberation beteiligt. Besondere Bedeutung kommt dem Prostaglandin PG I_2 zu, das unabhängig vom sympatho-adrenergen System die Reninfreisetzung stimulieren soll (160).

1.2.2. Angiotensin II

Kardiale Wirkung von Angiotensin II

Einen positiv inotropen Effekt von Angiotensin II (A II) konnten KOCH-WESER am isolierten Papillarmuskel der Katze, sowie HEEG und Mitarbeiter am Vorhof und am Papillarmuskel des Meerschweinchens nachweisen (108,134), während DOWNING und KRASNEY eine Abnahme der Kontraktilität feststellten (70,136). Am intakten Versuchstier scheint die positiv inotrope Antwort entweder durch die sympathischen Nerven oder über eine Zunahme des Kalziuminfluxes vermittelt zu werden (74,134).

Am isolierten Lungenpräparat fanden verschiedene Arbeitsgruppen Ergebnisse, die von einer Abnahme der Herzfrequenz (HF) nach A II-Applikation bis zu einer positiv chronotropen Wirkung reichten (74,108,157). Die Untersuchungen von KRASNEY et al. wiesen auf eine Freisetzung endogener Katecholamine aus adrenergen Nervenendigungen hin (137, 138). Im Gegensatz dazu hält BOAKE die aus dem Nebennierenmark freigesetzten Katecholamine für die chronotrope Wirkung verantwortlich (24). Andere Untersucher messen

dem Einfluß von A II auf autonome Ganglien oder einem zentralen Mechanismus eine größere Bedeutung für die Zunahme der Herzfrequenz bei (3,72,75,129,190). Am intakten Versuchstier wird diese Wirkung jedoch durch die reflektorische Bradykardie, die die Antwort auf den systemischen Blutdruckanstieg darstellt, überspielt (164).

KRASNEY fand nach intravenöser Infusion von A II eine Zunahme des Herzzeitvolumens (HZV) (136). ROSS dagegen konnte keinen konstanten Effekt von A II auf das HZV nachweisen (182). Die überwiegende Mehrzahl der Untersucher berichtet aber, daß A II-Infusion eine Abnahme des HZV hervorruft (59,100,153,158,164). Die Erklärung könnte in einer Abnahme des Schlagvolumens (153) oder in der reflektorischen Bradykardie liegen (59,158). Im Gegensatz dazu konnten CACHOVAN et al. keine Änderung des HZV finden. Sie führten dies auf den entgegengesetzten Einfluß von Reflexbradykardie und der nach dem Frank-Starling-Mechanismus zu erwartenden Erhöhung des Schlagvolumens zurück (39).

Wirkung von Angiotensin II auf Blutgefäße

Die indirekte Wirkung von A II auf die glatte Gefäßmuskelzelle wird durch das sympathische Nervensystem über eine Erhöhung der NA-Konzentration im synaptischen Spalt vermittelt (23,131,132,236). LIEBAU et al. konnten an isolierten Blutgefäßen zeigen, daß A II vermehrt NA freisetzt (144). KIRAN und KHAIRALLAH stellten fest, daß die Konzentration von A II, die zur Freisetzung von NA führt, etwa 1 000fach höher lag als die Dosis, die zur Hemmung der NA-Aufnahme in das Neuron notwendig ist (132). In neueren Untersuchungen wurde jedoch eine erhöhte NA-Freisetzung bei Nervenstimulation unter A II beobachtet (23, 187,201,236). Andere Untersuchungen zeigten, daß die

Aufnahme von NA in das sympathische Neuron durch A II gehemmt wird (131,166,187). Die Mehrzahl der Untersucher mißt der direkten Wirkung von A II auf den glatten Gefäßmuskel eine weit größere Bedeutung als der indirekten Wirkung zu (57,67,166,223). BAUDOUIN konnte nachweisen, daß A II intrazelluläres Kalzium freisetzt und möglicherweise so die kontraktilen Proteine aktiviert (13). Die Experimente von FREER weisen auf eine bedeutende Rolle des extrazellulären Kalziums bei der direkten vasokonstriktorischen Wirkung von A II hin (85). Intravenös infundiertes A II wirkt in erster Linie auf prä- und postkapillare Widerstandsgefäße (117). Dabei weisen die einzelnen Gefäßbezirke eine unterschiedlich ausgeprägte Vasokonstriktion auf (25,99,117).

Die vasokonstriktorische Wirkung von A II auf Venen ist sehr viel geringer als auf arterielle Gefäße (39,98,117). Die Ursache dafür könnte in der unterschiedlichen Dichte der Rezeptoren liegen (98). ROSE und DE PASQUALE fanden jedoch keinen direkten Effekt von A II auf Venen (62,181). Ihre Untersuchungen deuten auf einen reflektorischen neuralen Mechanismus, der eine geringe Erhöhung des Venendruckes bewirkt.

Wirkung von Angiotensin II auf Nebennierenmark und sympathische Ganglien

FELDBERG und LEWIS wiesen als erste nach, daß A II aus dem Nebennierenmark der Katze Katecholamine freisetzen kann (76). Wahrscheinlich führt die Depolarisation der chromaffinen Zellen mit nachfolgendem Kalziuminflux zur Katecholaminsekretion (69). STASZEWAKA mißt den adrenalen Katecholaminen nur eine geringe Bedeutung für den Blutdruckanstieg bei, da zu ihrer Freisetzung große Dosen von A II notwendig sind und schnell eine Desensibilisierung auftritt (202). Andere Untersucher konnten eine Beteiligung

sympathischer Ganglien an der chronotropen Wirkung von A II nachweisen (3,75).

Tachyphylaxie nach Angiotensin II-Applikation

Während der Infusion oder nach der Injektion einer hohen Dosis von A II beobachtet man eine Verminderung der Ansprechbarkeit der A II-Rezeptoren (Tachyphylaxie) (42,99, 163). Die Entwicklung der Tachyphylaxie erklärten PAGE und BUMPUS folgendermaßen: A II besetzt den spezifischen Rezeptor, so daß eine weitere Stimulation durch neu zugeführtes A II nicht mehr stattfinden kann (163). Die Hypothese wurde durch andere Untersucher bestätigt (130,151, 223). PAIVA und FREER pustulierten eine Bindung von Histidin, der Aminosäure in Position 6 des A II-Moleküls, an eine anionische Bindungsstelle nahe des A II-Rezeptors (85, 165). Diese Bindung soll eine weitere Stimulation des Rezeptors verhindern. Neuere Untersuchungen wiesen darauf hin, daß neben der Verminderung der Zahl der freien Rezeptoren eine starke Abnahme ihrer Affinität für A II zur Entwicklung der Tachyphylaxie beiträgt (152).

1.2.3. Renin- und Angiotensin II-Wirkung nach bilateraler Nephrektomie

Seit der Entdeckung von Renin ist dessen verlängerte und verstärkte Wirkung auf den Blutdruck bei bilateral nephrektomierten Tieren bekannt (209). Die gleichen Wirkungen lassen sich durch Zufuhr von A II auslösen (86,162). Die nach Nephrektomie auftretende Verlängerung der pressorischen Wirkung nach Reninapplikation soll durch eine verminderte Reninclearance (8,12,185) oder eine Akkumulation von Renin in den Arteriolen (16,183) verursacht sein. Allerdings fanden SCHAECHTELIN und PETERS-HAEFELI

bei Ratten keine längere Verweildauer exogenen Renins (169, 183). Die Zunahme der pressorischen Wirkung von Renin könnte durch eine Erhöhung der Angiotensinogenkonzentration (12,21,114) oder durch das Fehlen des endogenen Renins (37) bedingt sein. Da die Verlängerung der pressorischen Wirkung nach bilateraler Nephrektomie ebenfalls nach A II-Applikation auftritt, ist eine Änderung der A II-Rezeptor-Beziehung zu postulieren. GABELMAN fand nach A II-Gabe eine längerdauernde Erhöhung des peripheren Widerstandes, deren Ursache noch ungeklärt ist (86). Eine Zunahme der Kaliumkonzentration oder eine Änderung des Rezeptors selbst könnten die erhöhte Rezeptoraffinität für A II und damit die verstärkte pressorische Wirkung von A II nach bilateraler Nephrektomie erklären (148,203). CHEVILLOTE und DEVYNCK beobachteten nach Nephrektomie eine Zunahme der Zahl der A II-Rezeptoren, die eine verstärkte pressorische Wirkung von Renin und A II nach sich zieht (43,65).

1.3. Propranolol und Orciprenalin

DALE übertrug als erster den von LANGLEY eingeführten Begriff des "Rezeptors" auf das sympathische Nervensystem (51,141). AHLQUIST postulierte 1948 zwei Typen adrenotroper Rezeptoren, die er als Alpha- und Beta-Rezeptoren bezeichnete (2). Die Unterteilung in Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren erfolgte 1967 durch LANDS (140).
Propranolol (1-Isopropylamino-3-(1-naphtyloxy)-propan-2-ol) hemmt kompetitiv Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren gleich stark (1,175). Es weist keine sympathomimetische "intrinsic activity" auf (1). Orciprenalin (1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-äthanol) unterscheidet sich von Isoprenalin nur durch die Stellung einer Hydroxylgruppe des Benzolringes. Das pharmakodynamische Verhalten entspricht weitgehend dem des Isoprenalin, das Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren stimuliert (32,73).

Kardiale Wirkungen

Propranolol wirkt über eine Blockade der kardialen Beta-Rezeptoren negativ inotrop (78,127,146). Die negative Inotropie könnte durch die Verdrängung der endogenen Katecholamine vom Beta-1-Rezeptor oder durch die unspezifische Membranwirkung von Propranolol bedingt sein (78). Über den Beitrag der Membranwirkung von Propranolol liegen widersprüchliche Befunde vor. Die Abnahme der Kontraktilität unter klinischen Bedingungen scheint nahezu ausschließlich durch die beta-adrenerge Hemmwirkung vermittelt zu sein (127). Orciprenalin bewirkt über die Stimulation von kardialen Beta-1-Rezeptoren eine Zunahme der Inotropie (5,32,73).

Propranolol verlangsamt die Spontandepolarisation der Schrittmacherzellen im Sinusknoten (89,113). Dieser Effekt wird durch Gegenregulation geringfügig abgeschwächt (9). Das Ausmaß der negativ chronotropen Wirkung von Propranolol ist weitgehend von dem Aktivitätsgrad des sympathischen Nervensystems abhängig (1,143). Umgekehrt ruft die Applikation von Orciprenalin eine Tachykardie hervor (5,7,41). Neben der Stimulation der Beta-Rezeptoren könnte die periphere Vasodilatation, die reflektorisch zu einer Frequenzsteigerung durch Abnahme des Vagustonus am Herzen führt, zu diesem Effekt beitragen (31).

Unter akuter Gabe von Propranolol sinkt das HZV in Abhängigkeit vom Sympathikustonus. Die Änderung des HZV ist auf die Abnahme der Herzfrequenz und das verminderte Schlagvolumen zurückzuführen (22,39,89,156). Unter Orciprenalin ergibt sich aus dem vergrößerten Schlagvolumen und der positiv chronotropen Wirkung eine Zunahme des HZV (7,41,73).

Wirkung auf die Blutgefäße

Akute Gabe von Propranolol erhöht den Tonus der Arteriolen der Muskelgefäße (104,213). Der periphere Widerstand steigt aufgrund der Blockade der dilatierenden Beta-2-Rezeptoren und möglicherweise auch aufgrund einer Gegenregulation über Pressorezeptoren (39,156,205). Der Anstieg des peripheren Widerstandes gleicht die Abnahme des HZV so aus, daß sich der arterielle Mitteldruck nicht ändert (146,156,205,213). Der diastolische Druck ändert sich nicht richtungsgebunden, während der systolische Druck konstant bleibt oder leicht abnimmt (89,146,156). Die starke Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes unter Orciprenalin wird durch die Dilatation der Muskelgefäße verursacht (5,7,32,41,73). Folge der oben beschriebenen Wirkungen von Orciprenalin ist eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes und eine Verminderung des diastolischen Druckes. Als Resultante bleibt der Mitteldruck konstant oder sinkt geringfügig ab (5,7,32,41,73).

2. Fragestellung

An der Blutdruckregulation sind in enger wechselseitiger Beziehung Natriumhaushalt, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und sympathisches Nervensystem beteiligt (44,54,60, 74,88,101,102,109,200).
Unsere Untersuchungen sollten klären, wie der beta-adrenerge Tonus den basalen und A II-stimulierten Blutdruck beeinflußt. Durch die Einbeziehung von nephrektomierten Tieren in unsere Studie sollte weiterhin der Einfluß renaler Mechanismen auf Stimulation und Hemmung des sympathischen Nervensystems eliminiert werden.

3. Methodik

Registrierung des Blutdruckes und der Herzfrequenz

Blutdruck und Herzfrequenz wurden mit dem Elektromanometer MA 83 (Fritz Hellige & Co., GmbH, Freiburg) gemessen. Die Registrierung erfolgte über den Zweifach-Potentiometerschreiber SERVOGOR 2S (Metrawatt GmbH, Nürnberg). Der arterielle Mitteldruck wurde über den Druckaufnehmer STATHAM P23 Db kontinuierlich aufgezeichnet. Zur Messung der Herzfrequenz wurde der Momentandruck mit einem Papiervorschub von 10 mm/sec. registriert. Die Zahl der Druckmaxima entspricht der Zahl der Herzschläge.

Bestimmung der Plasma-Renin-Konzentration

Die Bestimmung der Plasma-Renin-Konzentration (PRC) erfolgte nach der von Boucher entwickelten Mikromethode (26). Dem Versuchstier wurde aus der Arteria femoralis etwa 0,5 ml Blut entnommen. Das Blut wurde eisgekühlt und nach Zugabe von je 200 USP-E Heparin (Liquemin^{R}, Roche) zwei Minuten bei 12 000 U/min. zentrifugiert. Anschließend erfolgte aus dem so gewonnenen Plasma die PRC-Bestimmung im bio-assay. Die Reninkonzentration ist in ng Angiotensin/ml Plasma · h Inkubation (ng A II/ml·h) angegeben.

Statistische Auswertung

Die Ergebnisse sind als Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes (MW $\pm$ SE) angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte nach Students t-Test für gepaarte und ungepaarte Stichproben. Die Korrelationsanalysen wurden durch die Berechnung des empirischen Korrelationskoeffizienten und der Regressionsgeraden erstellt. Das Signifikanzniveau betrug 0,05.

4. Versuchsanordnung

Alle Versuche wurden an männlichen Albinoratten vom Wistartyp vorgenommen (Versuchstierzucht Ivanovas, Kisslegg/Allgäu). Die Tiere hatten freien Zugang zu einer Standard-Trockenkost (Altromin Standard-Diät tpf^{R} 1323, Fa. Altromin/Lage) und zu Leitungswasser.

Versuchsanordnung in den Gruppen A - F

Die Ratten der Gruppen A, B und C waren unvorbehandelt, die Tiere der Gruppen D, E und F wurden 24 Stunden vor Versuchsbeginn in leichter Äthernarkose bilateral nephrektomiert. Die Kontrolltiere erhielten 30 Minuten vor der Narkose jeweils 0,3 ml 5 % Laevulose (Laevulose 5^{R}, Fa. Pfrimmer / Erlangen) i.m. (Gruppe B und E). Die Tiere der Gruppen A und D erhielten zum gleichen Zeitpunkt 0,15 mg Propranolol (Dociton^{R}, Fa. ICI / Plankstadt) i.m. Den Versuchstieren der Gruppen C und F wurde ebenfalls 30 Minuten vor der Applikation des Barbiturates 0,15 mg Orciprenalin (Alupent^{R}, Fa. Boehringer / Ingelheim) i.m. injiziert. Die applizierten Volumina betrugen jeweils 0,3 ml (Abb. 1).
Alle Messungen wurden in Thiobutabarbital-Narkose (Inaktin^{R}, Fa. Byk Gulden / Konstanz, 100 mg/kg KG) vorgenommen. Um einer Verlegung der oberen Atemwege vorzubeugen, wurde die Trachea freipräpariert und mit einem Tubus versorgt. Nach einem schrägen Hautschnitt wurden die Arteria und die Vena femoralis durch stumpfe Präparation des Trigonum femorale dargestellt. In die Arterie wurde ein Polyäthylenkatheter, der mit dem Druckaufnehmer verbunden war, eingeführt. Die anschließenden Infusionen erfolgten über den 2,0 cm in die Vene vorgeschobenen Katheter mit einer Infusionspumpe (Fa. Braun / Melsungen).

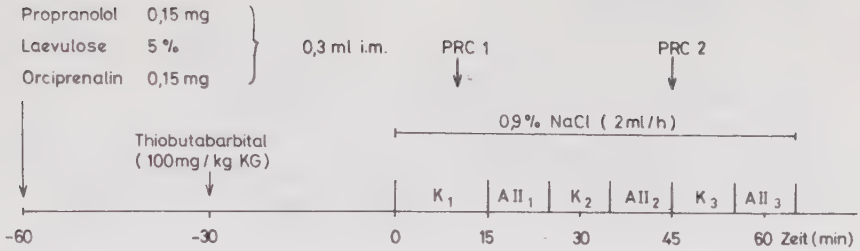


Abbildung 1: Versuchsprotokoll der Gruppen A bis F
K_{1-3}: Kontrollperioden, in denen physiologische NaCl-Lösung infundiert wird.
$A\ II_{1-3}$: A II-Infusionsperioden. In ansteigender Dosis werden 100, 200 und 1000 ng A II/min. infundiert.

Nach einer 10-minütigen Kontrollinfusion mit physiologischer NaCl-Lösung wurden 0,5 ml Blut für die erste PRC-Bestimmung arteriell entnommen. 5 Minuten nach der Blutentnahme schlossen sich drei Infusionsperioden mit ansteigender A II-Dosis (Hypertensin^{R}, Fa. Ciby-Geigy / Wehr, 100, 200 und 1000 ng/min.) und einer Dauer von je 10 Minuten an. Zwischen den einzelnen Perioden wurde 10 Minuten 0,9 % NaCl-Lösung infundiert. Mit Beendigung der zweiten A II-Infusionsperiode wurde die Blutentnahme für die zweite PRC-Bestimmung vorgenommen. In den einzelnen Infusionsperioden wurden der maximale und der mittlere Blutdruck sowie die Herzfrequenz nach jeweils 5-minütiger Infusion registriert.

Versuchsanordnung in den Gruppen G, H und I

Die Ratten aller drei Untersuchungsgruppen wurden 18 Stunden vor Versuchsbeginn in leichter Äthernarkose bilateral nephrektomiert. 30 Minuten vor der Injektion des Narkotikums erhielten die Tiere der Gruppe H 1,5 ml 5 % Laevulose/kg Körpergewicht (KG) i.m., die Tiere der Gruppe G 0,75 mg Propranolol/kg KG und die Tiere aus der Gruppe I 0,75 mg Orciprenalin/kg KG i.m. entsprechend einem Injektionsvolumen von 1,5 ml/kg KG (Abb. 2).
Präparation sowie verwendete Geräte entsprachen der ersten Versuchsanordnung.
Nach einer Kontrollperiode (10 Minuten) mit Infusion 0,9 % NaCl-Lösung wurden Basisblutdruck und Herzfrequenz registriert. Danach schlossen sich vier A II-Infusionen von je 10 Minuten Dauer an. Die A II-Dosen betrugen 50, 100, 200 und 400 ng A II/kg KG·min. Am Ende jeder Periode wurden Blutdruck und Herzfrequenz aufgezeichnet. Für die Auswertung wurde weiter der maximal erreichte Blutdruck herangezogen. Am Ende des Versuches wurde arterielles Blut zur PRC-Bestimmung entnommen.

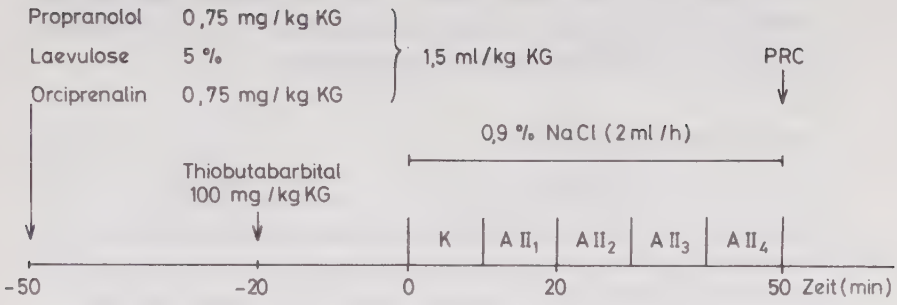


Abbildung 2: Versuchsprotokoll der Gruppen G, H und I
K: Kontrollperiode, in der physiologische NaCl-Lösung infundiert wird. A II_{1-4}: A II-Infusionsperioden. In ansteigender Dosis werden 50, 100, 200 und 400 ng A II/kg KG·min infundiert.

5. Ergebnisse

5.1. Normale und bilateral nephrektomierte Tiere (Gruppen A-F)

In den Gruppen A bis F wurden die Ergebnisse der dritten A II-Infusionsperiode nicht ausgewertet. Die Gründe hierfür waren das instabile Blutdruckverhalten bei mehreren Versuchstieren, das zum Ausfall einiger Ratten während der Infusion führte, sowie die zu diesem Zeitpunkt abklingende Wirkung von Propranolol und Orciprenalin.

Gewicht der Versuchstiere

Die Gewichte der Tiere in den Gruppen A, B und C unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die verschieden vorbehandelten nephrektomierten Ratten wiesen ebenfalls keine signifikanten Gewichtsunterschiede auf (Tab. 1). Das Gewicht der nephrektomierten Ratten lag deutlich niedriger als das der gleich vorbehandelten nicht nephrektomierten Versuchstiere (Vergleich A-D: $2p < 0{,}20$, B-E: $2p < 0{,}05$, C-F: $2p < 0{,}05$).

Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach der ersten Blutentnahme

Nur in Gruppe B sank der Blutdruck (BD) nach der Blutentnahme signifikant von 108,1 auf 104,9 mm Hg ($2p < 0{,}02$). In allen anderen Gruppen waren keine signifikanten Änderungen des Blutdruckes festzustellen. Die Herzfrequenz (HF) vor und nach der ersten Blutentnahme wies lediglich in Gruppe F einen signifikanten Unterschied auf. Sie sank von 404,8 $\pm$ 13,7 auf 400,3 $\pm$ 13,6 Schläge pro Minute ab ($2p < 0{,}05$).

Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz während der Kontrollinfusion

Die Herzfrequenz sank durch die Applikation des Beta-Rezeptorenblockers Propranolol signifikant (Gruppe A und D), während unter Orciprenalin (Gruppe C und F) ein Anstieg der Herzfrequenz zu verzeichnen war (Abb. 3).

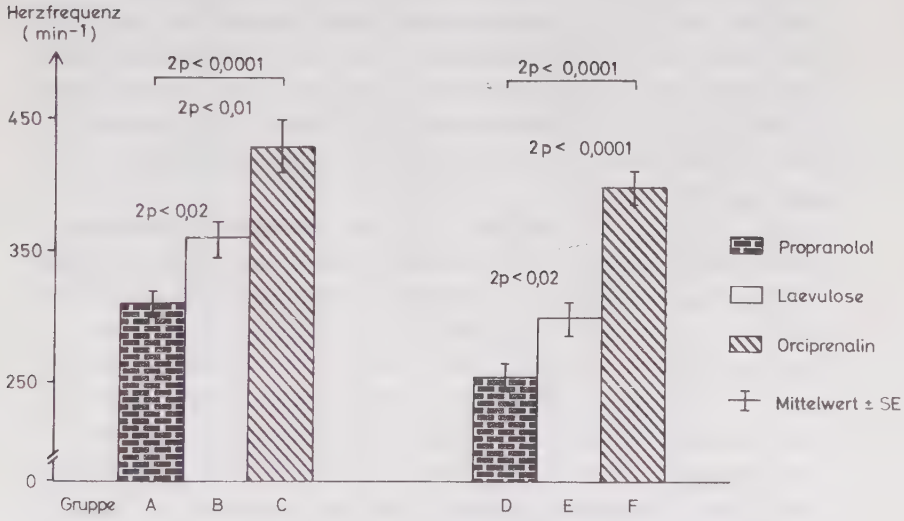


Abbildung 3: Herzfrequenz (HF_1) in den Gruppen A bis F während der ersten Kontrollinfusion mit 0,9 % NaCl (K_1).

Die intakten mit Propranolol behandelten Tiere wiesen in der ersten und zweiten Kontrollperiode den geringsten Blutdruck auf. Die Ratten, die Orciprenalin erhalten hatten, zeigten höhere arterielle Mitteldrucke als die Ratten der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Abb. 6). Die nephrektomierten Ratten wiesen nach Propranololbehandlung während der beiden NaCl-Infusionsperioden den höchsten, nach Orciprenalingabe den geringsten Blutdruck auf. Der mittlere Blutdruck der mit Laevulose behandelten Tiere lag zwischen dem der beiden anderen Tiergruppen (Abb. 9).

Der Blutdruck der intakten Ratten lag in der zweiten NaCl-Infusionsperiode in allen drei Gruppen signifikant niedriger als in der ersten Kontrollperiode (Gruppe A: $2p < 0{,}002$, Gruppe B: $2p < 0{,}02$, Gruppe C: $2p < 0{,}01$). Die nephrektomierten Ratten wiesen in der zweiten Kontrollinfusionsperiode stets höhere Blutdrucke als in der ersten Kontrollperiode auf (Gruppe D: $2p < 0{,}001$, Gruppe E: $2p < 0{,}002$, Gruppe F: $2p < 0{,}001$).

Vergleicht man die mit dem gleichen Pharmakon vorbehandelten Ratten, so zeigten die nephrektomierten Tiere geringere Herzfrequenzen als die intakten Ratten (Vergleich A-D: $2p < 0{,}01$, B-E: $2p < 0{,}01$, C-F: n.s.). Der Blutdruck der intakten und nephrektomierten Kontrolltiere unterschied sich in der ersten NaCl-Infusionsperiode nicht signifikant. Die nephrektomierten mit Propranolol behandelten Ratten wiesen einen höheren Blutdruck als die mit Propranolol behandelten intakten Tiere auf. Die mit Orciprenalin behandelten nephrektomierten Tiere zeigten einen geringeren Blutdruck als die in gleicher Weise vorbehandelten intakten Ratten (Abb. 4).

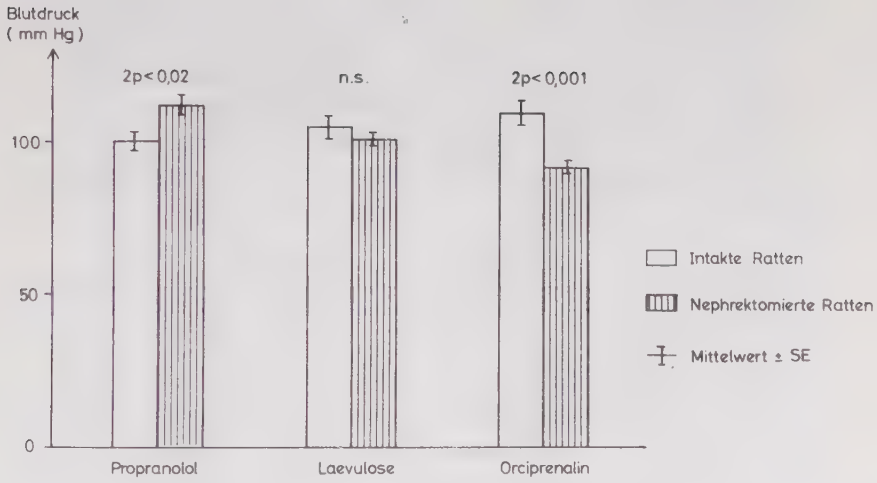


Abbildung 4: Vergleich des Blutdruckes in der ersten Kontrollinfusion (BD_1) zwischen nephrektomierten und intakten Ratten bei gleicher Prämedikation.

Blutdruckverhalten und Herzfrequenz während der Angiotensin II-Infusionen

Der Blutdruckanstieg in der zweiten A II-Periode (ΔBD_{2A}, ΔBD_{2Am}) war bei den Tieren der Gruppen A, B und C signifikant größer als in der ersten A II-Infusionsperiode (ΔBD_{1A}, ΔBD_{1Am}). Maximaler und mittlerer Blutdruck waren in der zweiten A II-Infusionsperiode ebenfalls signifikant höher als in der ersten (2p in allen Fällen $< 0{,}01$). Die Herzfrequenz der Tiere aus Gruppe B zeigte während der ersten A II-Infusion keine signifikante Änderung gegenüber der Herzfrequenz in der Kontrollperiode. In Gruppe A war eine geringe Zunahme ($2p < 0{,}002$), in Gruppe C eine leichte Abnahme ($2p < 0{,}01$) der Herzfrequenz zu verzeichnen.

Der maximale Blutdruckanstieg der mit Propranolol behandelten Tiere unterschied sich in beiden A II-Infusionsperioden nicht von dem der Kontrolltiere. Dagegen zeigten die Ratten der Gruppe C einen signifikant geringeren Anstieg des Blutdruckes als die Tiere in Gruppe A und B (Abb. 5). Das gleiche Verhalten war am mittleren Blutdruckanstieg zu beobachten. Die mit Orciprenalin behandelten Ratten erreichten unter beiden A II-Infusionen die niedrigsten arteriellen Drucke, die mit Propranolol und Laevulose behandelten Ratten wiesen ähnliche Druckwerte auf. Die Differenzen zwischen den Tieren der Gruppen A, B und C waren jedoch nicht signifikant (Abb. 6).

Während der beiden A II-Infusionsperioden unterschieden sich die Herzfrequenzen der mit Propranolol behandelten Tiere nicht signifikant von den Frequenzen der Tiere aus der Kontrollgruppe. Die mit Orciprenalin behandelten Ratten wiesen signifikant höhere Herzfrequenzen auf (Abb. 7).

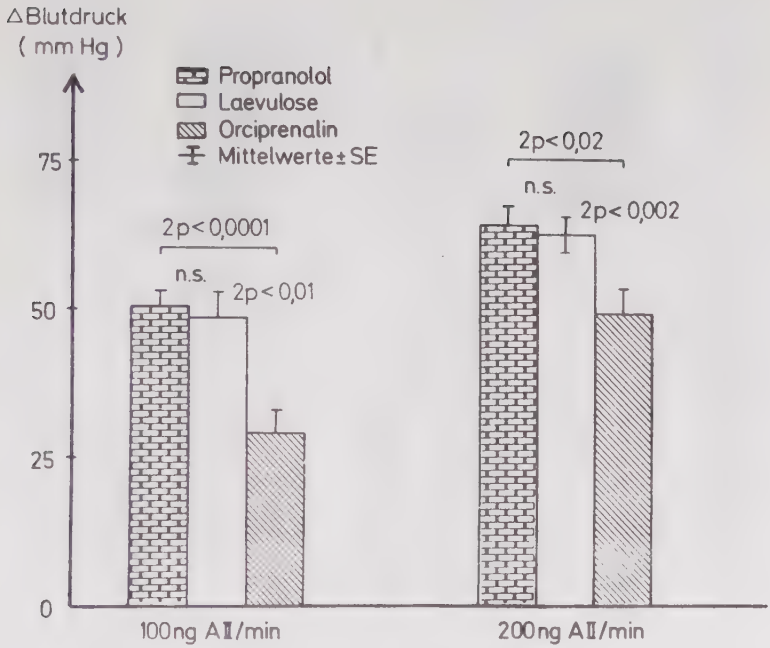


Abbildung 5: Maximaler Blutdruckanstieg unter A II-Infusion (ΔBD_{1A} und ΔBD_{2A}) in den Gruppen A, B und C.

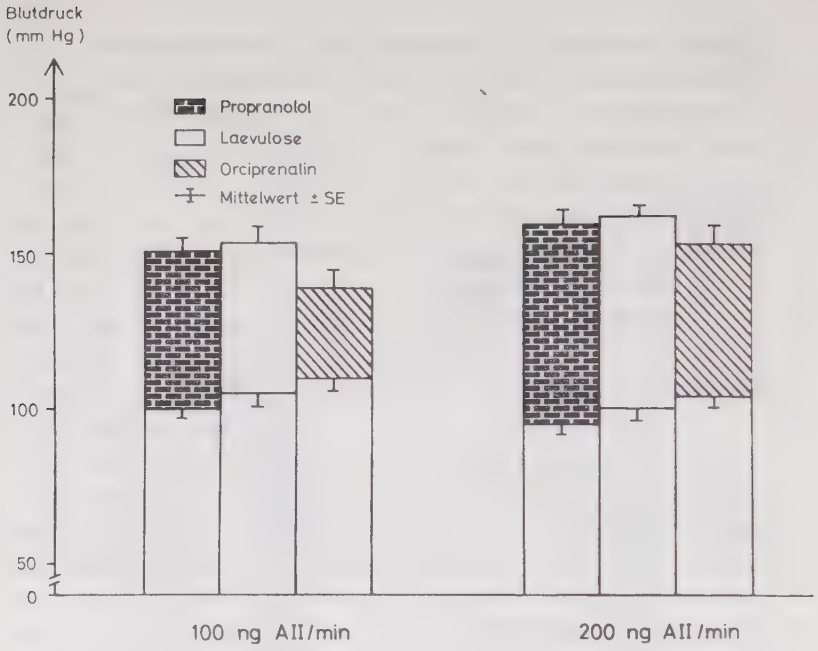


Abbildung 6: Basisblutdruck (BD_1, BD_2) und maximaler Blutdruck unter A II-Infusion (BD_{1A}, BD_{2A}) in den Gruppen A, B und C
Der Basisblutdruck ist in allen Gruppen durch weiße Säulen gekennzeichnet. Die Symbole für Propranolol, Laevulose und Orciprenalin kennzeichnen den Blutdruckanstieg (s.Abb. 5). Zwischen den verschiedenen Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede im Basisblutdruck und im maximalen Blutdruck.

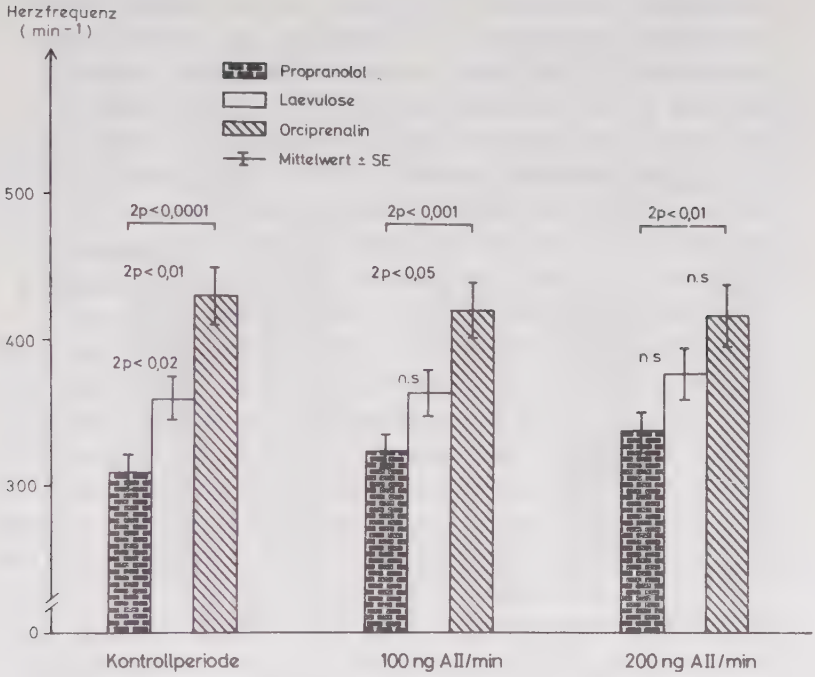


Abbildung 7: Herzfrequenzen der Gruppen A, B und C in der ersten Kontrollperiode (HF_1) und unter A II-Infusion (HF_{1Am}, HF_{2Am}).

Die nephrektomierten Ratten (Gruppen D, E und F) erreichten unter der ersten A II-Infusion einen mittleren Blutdruckanstieg von 40 mm Hg. Der maximale Blutdruckanstieg (ΔBD_{2A}) in der zweiten A II-Infusionsperiode übertraf in Gruppe F den Anstieg während der ersten A II-Infusion nur um etwa 4 mm Hg ($2p < 0,02$). Der mittlere Blutdruckanstieg in Gruppe F nahm nicht signifikant zu. In Gruppe D und E war während der zweiten A II-Infusion eine im Vergleich zur ersten A II-Infusion geringe Abnahme des Blutdruckanstiegs zu verzeichnen. In jeder der drei Gruppen D, E und F stieg der maximal erreichte Blutdruck in der zweiten A II-Infusionsperiode weiter an ($2p$ in allen Fällen $< 0,01$). Die mit Propranolol behandelten nephrektomierten Ratten zeigten in der zweiten A II-Periode keinen weiteren Anstieg des mittleren Blutdruckes. Die Tiere der Gruppen E und F ließen eine signifikante Zunahme des mittleren Druckes erkennen (Gruppe E: $2p < 0,001$, Gruppe F: $2p < 0,05$). Nur die Ratten aus Gruppe D und E zeigten während der ersten A II-Infusion einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz (Gruppe D: $2p < 0,0001$, Gruppe E: $2p < 0,0001$). Der maximale Blutdruckanstieg der mit Propranolol behandelten nephrektomierten Ratten unterschied sich nicht signifikant von dem der Kontrolltiere. Die mit Orciprenalin behandelten nephrektomierten Ratten wiesen nur in der zweiten A II-Infusionsperiode einen signifikant größeren Blutdruckanstieg auf als die Ratten der beiden anderen Gruppen (Abb. 8). Die mit Propranolol behandelten nephrektomierten Ratten erreichten unter A II-Infusion höhere arterielle Drucke als die mit Orciprenalin behandelten Tiere. Der Blutdruck der Kontrolltiere lag zwischen beiden Druckwerten. Er unterschied sich aber nicht signifikant von dem Blutdruck der Ratten in Gruppe E und F (Abb. 9). Der mittlere Druckanstieg und der mittlere arterielle Druck verhielten sich ähnlich.

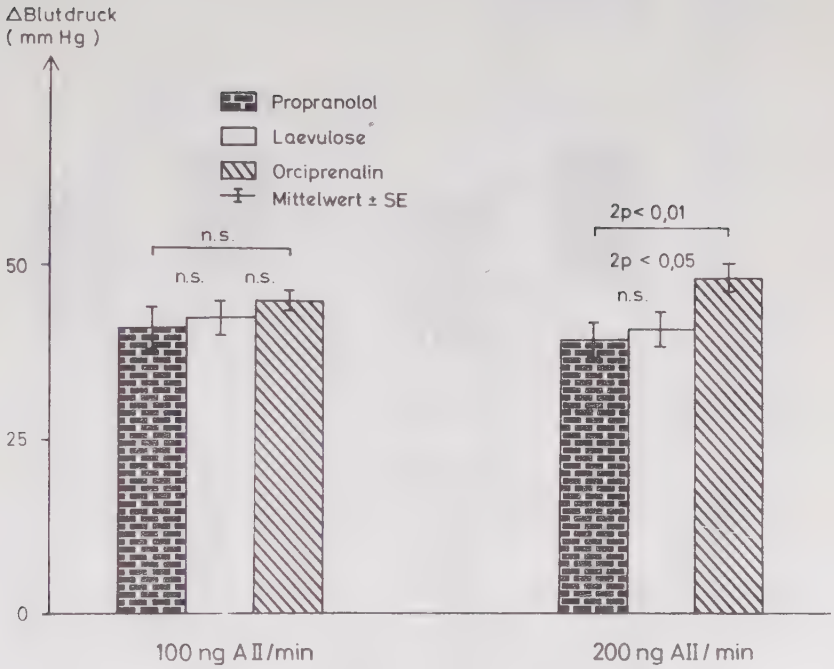


Abbildung 8: Maximaler Blutdruckanstieg unter A II-Infusion (ΔBD_{1A}, ΔBD_{2A}) in den Gruppen D, E und F.

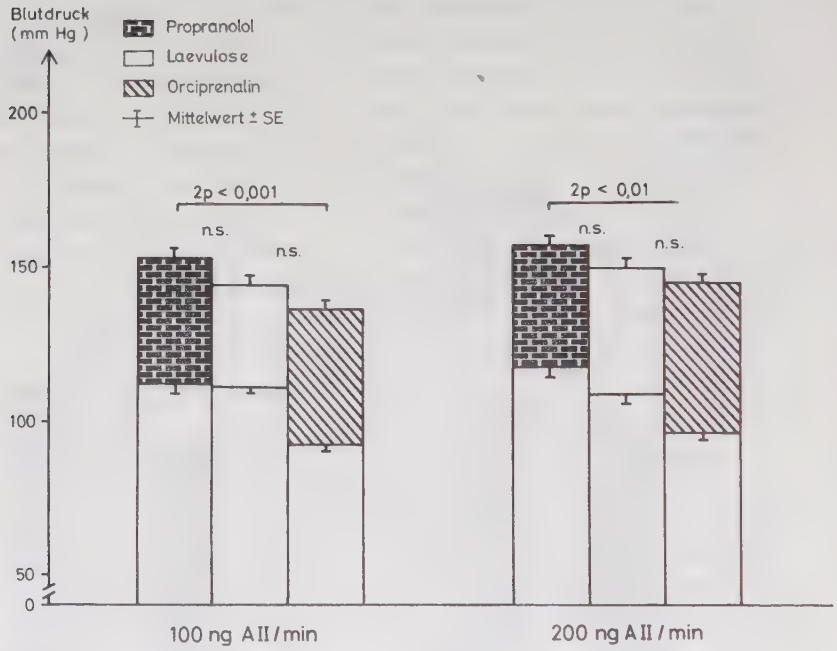


Abbildung 9: Basisblutdruck (BD_1, BD_2) und maximaler Blutdruck unter A II-Infusion (BD_{1A}, BD_{2A}) in den Gruppen D, E und F
Der Basisblutdruck ist in allen Gruppen durch weiße Säulen gekennzeichnet. Die Symbole für Propranolol, Laevulose und Orciprenalin kennzeichnen den Blutdruckanstieg (s.Abb. 8)
Mit Ausnahme des Vergleiches Propranolol/ Laevulose in BD_2 unterscheiden sich alle Basisblutdrucke signifikant voneinander (in allen Fällen $2p < 0,02$).

Die Herzfrequenzen der verschieden vorbehandelten nephrektomierten Ratten zeigten während der A II-Infusionen ebenfalls deutliche Unterschiede. Nur die Herzfrequenzen der Gruppen D und E in der zweiten A II-Infusionsperiode unterschieden sich nicht signifikant (Abb. 10).

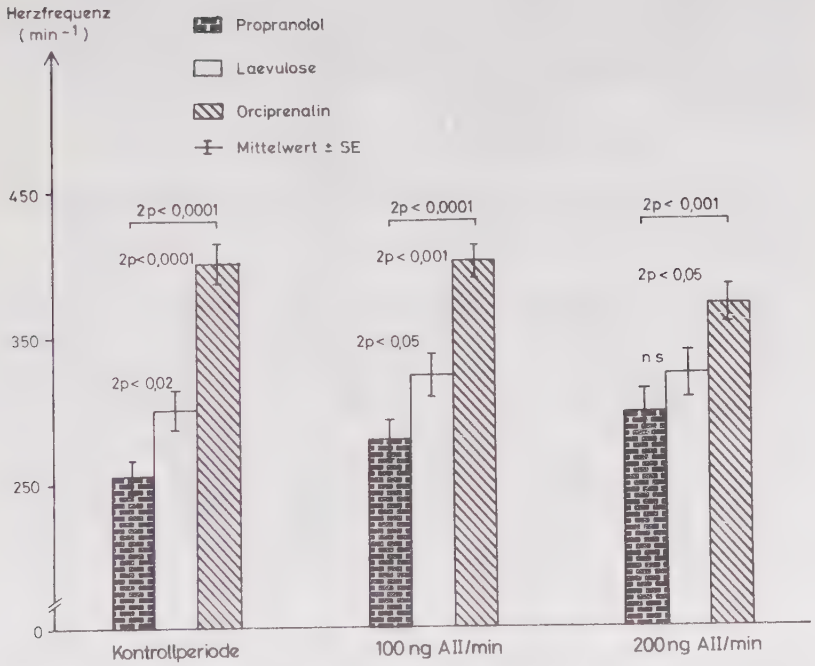


Abbildung 10: Herzfrequenzen der Gruppen D, E und F in der ersten Kontrollperiode (HF_1) und unter A II-Infusion (HF_{1Am}, HF_{2Am}).

Plasma-Renin-Konzentration

In der Kontrollgruppe (Gruppe B) betrug die PRC bei der ersten Blutentnahme 14,8 ± 1,9 ng A II/ml·h. Sie unterschied sich nicht signifikant von der PRC der mit Propranolol behandelten Tiere. Dagegen stieg die PRC nach der Orciprenalinapplikation um mehr als das Dreifache an (Abb. 11). Nach der zweiten A II-Infusion zeigte sich wiederum nur zwischen den Ratten der Gruppe C und den Ratten der beiden anderen Gruppen eine signifikant differente PRC. Die Abnahme der PRC durch die A II-Infusionen war in jeder Gruppe hoch signifikant ($2p < 0{,}001$). In den Gruppen D, E und F wurde die PRC bei je drei zufällig ausgewählten Versuchstieren bestimmt. Alle Werte lagen unterhalb des Meßbereiches.

Einfluß von Herzfrequenz und Plasma-Renin-Konzentration auf den Basisblutdruck

Mit einer Zunahme der Herzfrequenz (HF_1) stieg nur in den Gruppen A ($2p < 0{,}05$) und B ($2p < 0{,}01$) der Basisblutdruck (BD_1) signifikant an (Abb. 12). In allen anderen Gruppen war die Regression von BD_1 auf HF_1 nicht signifikant. Die PRC 1 wies nur in Gruppe C eine schwach signifikante negative Korrelation zu BD_1 auf ($2p < 0{,}05$). Die anderen Gruppen zeigten keine Abhängigkeit des Basisblutdruckes von der PRC 1.

Einfluß von Herzfrequenz, Basisblutdruck und Plasma-Renin-Konzentration auf das Blutdruckverhalten während der ersten Angiotensin II-Infusion

Die mit Propranolol behandelten Ratten (Gruppe A) zeigten bei zunehmender Herzfrequenz (HF_1) einen schwach signifikant höheren Blutdruck unter A II-Infusion (BD_{1A}) ($2p < 0{,}05$).

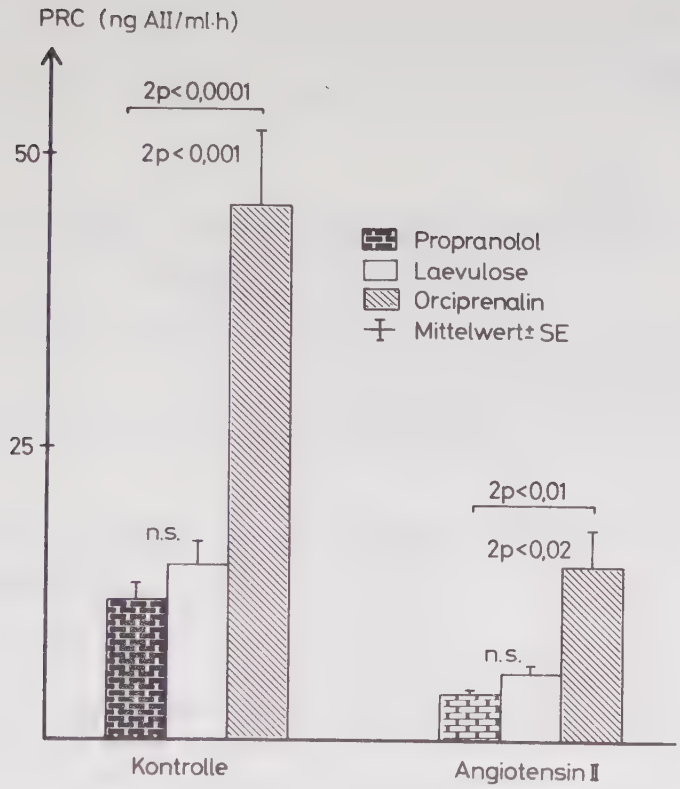


Abbildung 11: Plasma-Renin-Konzentration in den Gruppen A, B und C in der ersten Kontrollperiode (K_1) und am Ende der zweiten A II-Infusionsperiode ($A\ II_2$).

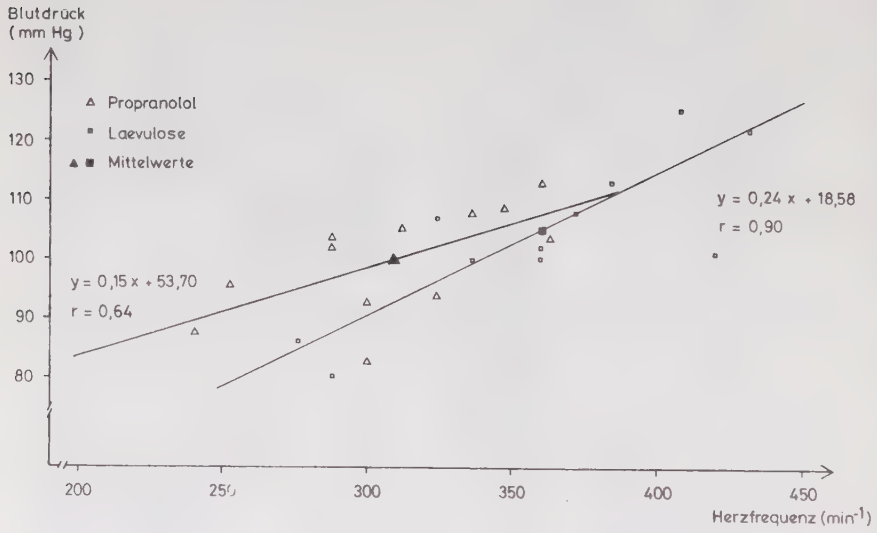


Abbildung 12: Abhängigkeit des Basisblutdruckes (BD_1) von der Herzfrequenz (HF_1) in der ersten NaCl-Infusionsperiode (Gruppen A und B).

Die Ratten der anderen Gruppen wiesen keine Abhängigkeit des BD_{1A} von HF_1 auf.
In keiner Gruppe ließ sich eine Abhängigkeit des Blutdruckanstiegs (ΔBD_{1A}, ΔBD_{1Am}) von der Höhe des Basisblutdruckes (BD_1) feststellen.
Die Höhe der PRC 1 beeinflußte weder den Blutdruckanstieg noch den Blutdruck unter der ersten A II-Infusion. Die relative Änderung des Blutdruckes BD_{1A}/BD_1 bzw. BD_{1Am}/BD_1 zeigte in keiner Tiergruppe eine signifikante Korrelation zu PRC 1.

5.2. Bilateral nephrektomierte Tiere (Gruppen G, H und I)

Gewicht der Versuchstiere

Die Gewichte der Tiere in den einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Tab. 1).

Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz während der Kontrollinfusion

Die mit Orciprenalin behandelten Ratten wiesen den niedrigsten, die mit Propranolol behandelten Tiere den höchsten Basisblutdruck auf. Die Ratten der Kontrollgruppe zeigten eine basalen Blutdruck, der zwischen beiden Werten lag. Alle Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander (in allen Fällen $2p < 0{,}005$). Die Herzfrequenz der mit Propranolol vorbehandelten Tiere war gegenüber der Herzfrequenz der Kontrolltiere nicht signifikant erniedrigt. Dagegen lag die Herzfrequenz der Ratten, die Orciprenalin erhalten hatten, bedeutend höher als die Herzfrequenz in beiden anderen Gruppen ($2p < 0{,}001$).

Blutdruckverhalten und Herzfrequenz während der Angiotensin II-Infusionen

Während der vier A II-Infusionsperioden stieg in jeder Gruppe der Blutdruck gegenüber der vorhergehenden Periode signifikant an (Abb. 13). Eine Ausnahme bildete der Vergleich der ersten mit der zweiten A II-Infusionsperiode in Gruppe H.
In der Kontrollgruppe erhöhte sich die Herzfrequenz in allen A II-Infusionsperioden. Signifikant waren nur der Anstieg der Herzfrequenz in der ersten und letzten A II-Periode (Abb. 14). Die mit Propranolol vorbehandelten Ratten zeigten lediglich während der ersten A II-Infusion eine signifikante Zunahme der Herzfrequenz. Danach blieb die Herzfrequenz annähernd konstant. In der Orciprenalingruppe fiel die Herzfrequenz stetig ab. Die geringe Abnahme in der letzten Periode war nicht mehr signifikant.
Die mit Propranolol behandelten nephrektomierten Ratten wiesen in allen vier A II-Infusionsperioden signifikant höhere Blutdruckwerte (BD_{1-4A}, BD_{1-4Ae}) als die mit Orciprenalin vorbehandelten Ratten auf (2p in allen Fällen $<0,01$). Der Anstieg des Blutdruckes war aber, abgesehen von ΔBD_{1A} und ΔBD_{1Ae}, bei höherem Ausgangswert geringer als bei den mit Orciprenalin vorbehandelten Tieren. Der Blutdruckanstieg der Tiere der Kontrollgruppe war ebenfalls signifikant größer als in Gruppe G. Er war jedoch nur in der letzten Periode signifikant geringer als der steilere Anstieg in Gruppe I. In der dritten A II-Infusionsperiode war der Blutdruck der Kontrolltiere nicht mehr signifikant geringer als der der Ratten aus Gruppe G. Die Blutdruckdifferenzen zwischen den drei Gruppen wurden mit jeder Infusion kleiner, so daß sich in der letzten A II-Periode nur noch die mit Orciprenalin von den mit Propranolol behandelten Tieren unterschieden (Abb. 13).
Erst bei höheren A II-Dosen (200 und 400 ng A II/kg KG·min) wurde die Zunahme der Herzfrequenz bei den Tieren der

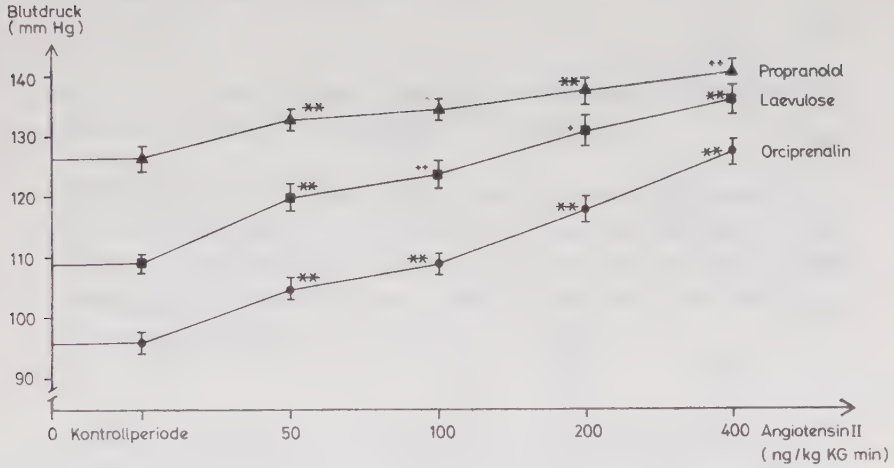


Abbildung 13: Blutdruck der Gruppen G, H und I in der Kontrollperiode (BD_1) und unter A II-Infusion (BD_{1-4Ae})
Signifikanzangaben beziehen sich auf den vorhergehenden Blutdruckwert. Signifikante Differenzen sind folgendermaßen angegeben:
+ für $2p < 0,05$, ++ für $2p < 0,01$,
* für $2p < 0,001$ und ** für $2p < 0,0001$.

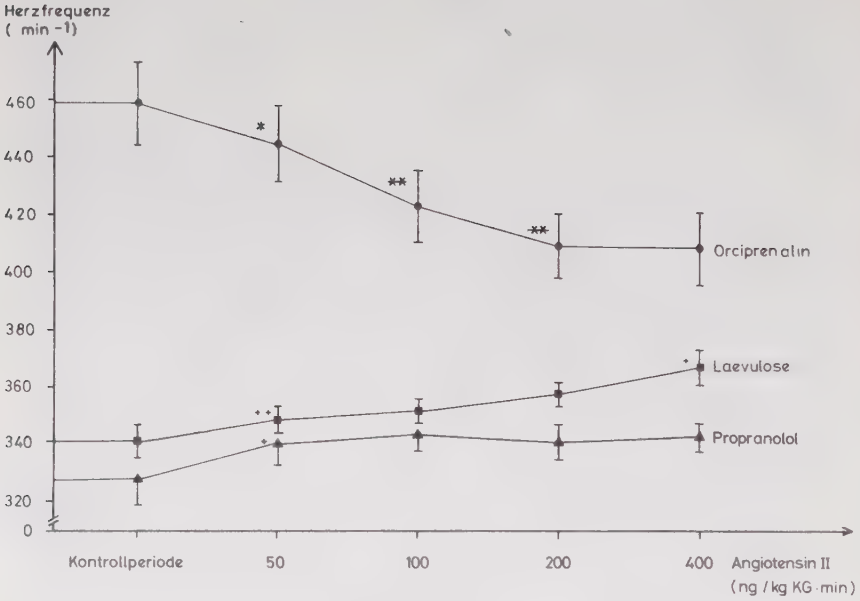


Abbildung 14: Herzfrequenzen der Gruppen G, H und I in der Kontrollperiode (HF_1) und während der A II-Infusion (HF_{1-4Ae})
Signifikanzangaben beziehen sich auf die vorhergehende Herzfrequenz . Signifikante Differenzen sind folgendermaßen angegeben:
+ für $2p < 0{,}05$, ++ für $2p < 0{,}01$,
* für $2p < 0{,}001$ und ** für $2p < 0{,}0001$.

Kontrollgruppe so groß, daß der Unterschied zu den niedrigeren Herzfrequenzen der mit Propranolol behandelten Ratten signifikant wurde ($2p < 0,02$). Die mit Orciprenalin behandelten Ratten wiesen in allen vier Perioden eine gegenüber beiden anderen Gruppen höhere Herzfrequenz auf ($2p$ in allen Fällen $<0,01$, Abb. 14).

Einfluß der Herzfrequenz auf den Basisblutdruck und den Blutdruck während Angiotensin II-Infusion

In den Gruppen G, H und I war keine lineare Abhängigkeit des Basisblutdruckes (BD_1) von der Herzfrequenz (HF_1) nachzuweisen. Der Blutdruck unter der ersten A II-Infusion hing in den drei Versuchsgruppen nicht linear von der Basisherzfrequenz (HF_1) ab.

Einfluß des Basisblutdruckes auf den Blutdruckanstieg in der ersten Angiotensin II-Infusionsperiode

Um einen möglichen Einfluß der Höhe des Basisblutdruckes auf die Blutdruckantwort bei gleichem pressorischen Reiz nachzuweisen, wurde in jeder Gruppe der Blutdruckanstieg in der ersten A II-Periode (ΔBD_{1Ae}) zu dem Basisblutdruck (BD_1) korreliert. Es ließ sich keine signifikante Beziehung feststellen.

Einfluß der Nephrektomie auf Basisblutdruck und Herzfrequenz

Die nephrektomierten Ratten der Kontrollgruppe (Gruppe H) unterschieden sich in Blutdruck und Herzfrequenz nicht signifikant von den mit Laevulose behandelten nicht nephrektomierten Tieren (Gruppe B). Die nephrektomierten

Ratten erhielten bei nicht signifikant unterschiedlichem Gewicht eine geringfügig niedrigere Dosis von Propranolol und Orciprenalin. Die mit Propranolol behandelten Tiere der Gruppe G wiesen einen durchschnittlich 26,6 mm Hg höheren arteriellen Druck als die entsprechend behandelten Ratten der Gruppe A auf. Die Herzfrequenzen unterschieden sich nicht signifikant. Der Vergleich der mit Orciprenalin vorbehandelten Ratten (Gruppe C und F) zeigte, daß der Blutdruck nach Nephrektomie signifikant abnahm (Abb. 15). Beide Gruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied der Herzfrequenz auf.

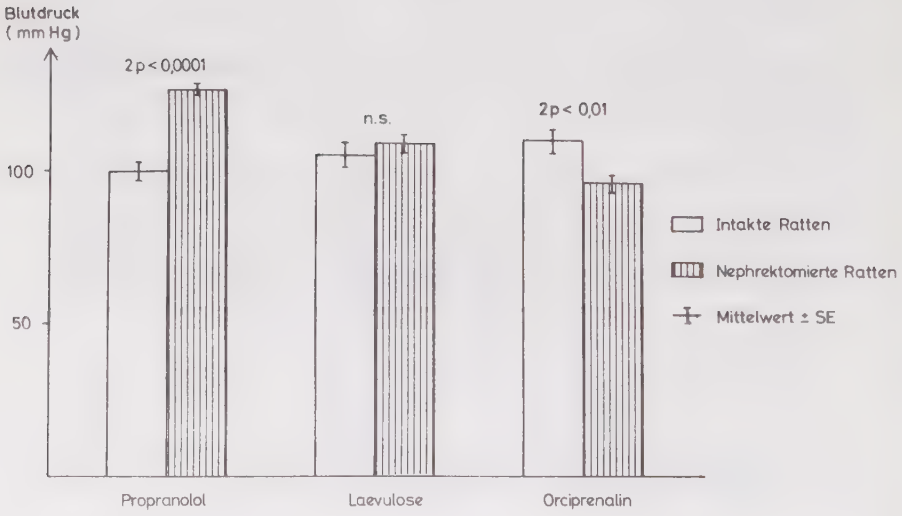


Abbildung 15: Vergleich des Basisblutdruckes (BD_1) zwischen nicht nephrektomierten (Gruppe A, B und C) und nephrektomierten (Gruppe G, H und I) Ratten bei gleicher Prämedikation.

Tier-Nr.	A (n=12)	B (n=11)	C (n=10)	D (n=15)	E (n=15)	F (n=15)	G (n=10)	H (n=11)	I (n=11)
1	240	230	250	140	150	140	190	180	190
2	160	230	160	150	160	160	190	180	185
3	170	180	180	160	170	165	190	190	180
4	190	180	170	160	130	170	180	180	170
5	190	200	170	130	145	120	180	180	190
6	210	170	200	140	140	130	170	180	190
7	160	210	170	140	135	140	190	180	180
8	180	170	190	200	210	135	180	180	190
9	170	160	180	200	210	210	180	190	190
10	170	170	180	200	200	200	190	190	190
11	160	165		190	165	200		190	190
12				170	170	160			
13				170	160	170			
14				170	160	160			
15				165	145	160			
MW±	181	188	185	166	163	161	184	184	186
SE	6,9	7,7	8,0	6,1	6,6	6,8	2,2	1,5	2,0

Tabelle 1: Gewicht der Wistarratten in den Gruppen A bis F
Zeichenerklärung: Die Dimension aller Werte ist "Gramm"
MW: Arithmetischer Mittelwert des Gewichtes
SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes

Tier-Nr.	BD_0	BD_1	HF_1	BD_{1A}	BD_{1Am}	ΔBD_{1A}	ΔBD_{1Am}	HF_{1Am}	BD_2	BD_{2A}	BD_{2Am}	ΔBD_{2A}	ΔBD_{2Am}	HF_{2Am}
1	106	102	288	143	141	41	39	288	96	158	154	62	58	336
2	92	93	300	143	137	50	44	324	84	151	139	67	55	288
3	96	94	324	149	145	55	51	348	80	150	142	70	62	384
4	108	108	336	160	155	52	47	336	103	166	156	63	53	348
5	100	106	312	159	152	53	46	300	94	167	166	73	72	300
6	90	88	240	135	132	47	44	252	82	141	134	59	52	264
7	94	96	252	139	134	43	38	276	93	148	143	55	50	288
8	103	104	288	169	162	65	58	324	105	179	170	74	65	336
9	111	104	360	163	160	59	56	384	102	170	166	68	64	384
10	81	83	300	119	116	36	33	300	85	118	113	33	28	336
11	112	113	360	166	161	53	48	384	110	170	164	60	54	408
12	110	109	348	161	155	52	46	372	105	185	172	80	67	396
MW±	100,3	100,0	309,0	150,5	145,8	50,5	45,8	324,0	94,9	158,6	151,6	63,7	56,7	339,0
SE	2,8	2,6	11,3	4,3	4,1	2,3	2,1	12,4	3,0	5,3	5,1	3,5	3,3	13,6

Tabelle 2: Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe A
Zeichenerklärung: BD: Blutdruck in "mm Hg", ΔBD: Differenz aus Blutdruck unter A II-Infusion und Ausgangsblutdruck in "mm Hg", HF: Herzfrequenz in "min^{-1}", MW: Arithmetischer Mittelwert, SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes, O: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten Blutentnahme, 1: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten A II-Infusion, 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, 1Am: Zeitpunkt nach der Hälfte der Dauer der ersten A II-Infusion, entsprechend wird der Index "2" für die zweite Kontroll- und A II-Infusionsperiode verwendet.

Tier-Nr.	BD_0	BD_1	HF_1	BD_{1A}	BD_{1Am}	ΔBD_{1A}	ΔBD_{1Am}	HF_{1Am}	BD_2	BD_{2A}	BD_{2Am}	ΔBD_{2A}	ΔBD_{2Am}	HF_{2Am}
1	104	100	360	120	116	20	16	324	90	138	126	48	36	324
2	88	86	276	143	118	57	32	288	84	153	142	69	68	312
3	112	102	360	169	158	67	56	372	104	170	161	66	57	420
4	110	108	372	143	138	35	30	372	96	161	150	65	54	396
5	88	80	288	150	130	70	50	336	84	158	148	74	64	348
6	120	113	384	153	146	40	33	372	108	165	155	57	47	360
7	102	100	336	160	152	60	52	300	93	165	162	72	69	276
8	110	107	324	158	152	51	45	348	100	164	160	64	60	396
9	124	122	432	163	161	41	39	408	117	163	162	46	45	444
10	120	125	408	175	166	50	41	456	111	177	171	66	60	432
11	111	111	420	154	150	43	39	432	115	172	165	57	50	456
MW±	108,1	104,9	360,0	153,5	144,3	48,5	39,4	364,4	100,2	162,4	154,7	62,2	55,5	378,5
SE	3,6	4,1	15,3	4,5	5,1	4,4	3,5	15,9	3,6	3,1	3,8	2,8	3,1	17,8

Tabelle 3: Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe B

Zeichenerklärung: BD: Blutdruck in "mm Hg", ΔBD: Differenz aus Blutdruck unter A II-Infusion und Ausgangsblutdruck in "mm Hg", HF: Herzfrequenz in "min^{-1}", MW: Arithmetischer Mittelwert, SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes, O: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten Blutentnahme, 1: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten A II-Infusion, 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, 1Am: Zeitpunkt nach der Hälfte der Dauer der ersten A II-Infusion, entsprechend wird der Index "2" für die zweite Kontroll- und A II-Infusionsperiode verwendet.

Tier-Nr.	BD_o	BD_1	HF_1	BD_{1A}	BD_{1Am}	ΔBD_{1A}	ΔBD_{1Am}	HF_{1Am}	BD_2	BD_{2A}	BD_{2Am}	ΔBD_{2A}	ΔBD_{2Am}	HF_{2Am}
1	113	112	396	132	118	20	16	372	106	149	140	43	34	360
2	96	96	372	144	141	48	45	372	104	147	143	43	39	360
3	130	122	432	170	166	48	44	420	110	170	169	60	59	420
4	103	102	408	127	122	25	20	396	96	146	143	50	47	384
5	129	131	420	170	162	39	31	420	125	181	169	56	44	420
6	98	96	360	131	125	35	29	348	88	166	159	78	71	336
7	121	118	480	138	135	20	17	480	112	157	152	45	40	504
8	93	92	396	105	104	13	12	384	89	113	111	24	22	384
9	124	121	556	139	136	18	15	540	106	154	150	48	44	528
10	107	109	480	131	127	22	18	480	100	144	139	44	39	480
MW±	111,4	109,9	430,0	138,7	134,6	28,8	24,7	421,2	103,6	152,7	147,5	49,1	43,9	417,6
SE	4,4	4,1	18,9	6,2	5,9	4,0	3,8	19,2	3,5	5,8	5,3	4,4	4,2	20,9

Tabelle 4: Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe C

Zeichenerklärung: BD: Blutdruck in "mm Hg", ΔBD: Differenz aus Blutdruck unter A II-Infusion und Ausgangsblutdruck in "mm Hg", HF: Herzfrequenz in "min^{-1}", MW: Arithmetischer Mittelwert, SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes, O: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten Blutentnahme, 1: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten A II-Infusion, 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, 1Am: Zeitpunkt nach der Hälfte der Dauer der ersten A II-Infusion, entsprechend wird der Index "2" für die zweite Kontroll- und A II-Infusionsperiode verwendet.

Gruppe	A		B		C	
Tier-Nr.	PRC 1	PRC 2	PRC 1	PRC 2	PRC 1	PRC 2
1	8,9	6,6	22,0	11,5	29,5	13,1
2	6,6	3,7	13,1	8,5	50,0	13,9
3	21,0	5,8	11,6	4,2	19,0	4,0
4	7,9	2,1	25,9	6,3	64,0	25,7
5	11,2	5,1	21,8	5,8	33,6	9,7
6	9,6	4,0	16,8	6,4	42,8	11,5
7	14,8	4,7	7,8	5,8	44,1	2,2
8	20,3	5,8	14,9	3,2	94,0	38,1
9	11,4	3,6	9,8	2,2	36,2	14,5
10	9,9	3,9	12,2	5,8	42,6	14,3
11	5,4	3,6	6,6	2,2		
12	14,6	1,8				
MW±	11,8	4,2	14,8	5,7	45,6	14,7
SE	1,4	0,4	1,9	0,8	6,6	3,3

Tabelle 5: Plasma-Renin-Konzentration bei der ersten (PRC 1) und zweiten (PRC 2) Blutentnahme in den Gruppen A, B und C

Zeichenerklärung: Die Dimension aller Werte ist "ng A II/ml Plasma x h Inkubation"
MW: Arithmetischer Mittelwert
SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes

Tier-Nr.	BD_o	BD_1	HF_1	BD_{1A}	BD_{1Am}	ΔBD_{1A}	ΔBD_{1Am}	HF_{1Am}	BD_2	BD_{2A}	BD_{2Am}	ΔBD_{2A}	ΔBD_{2Am}	HF_{2Am}
1	92	92	228	121	115	29	23	228	92	122	113	30	21	204
2	95	95	180	144	142	49	47	204	105	148	126	43	21	216
3	103	98	180	167	160	69	62	192	116	165	160	49	44	240
4	114	110	228	143	143	33	33	252	120	153	152	33	32	252
5	122	122	216	163	158	41	36	252	124	165	158	41	34	264
6	108	107	276	160	160	53	53	300	115	161	159	46	44	336
7	123	123	252	167	161	44	38	300	123	165	160	42	37	312
8	117	116	276	152	152	36	36	300	121	161	157	40	36	312
9	108	110	240	145	141	35	31	252	117	156	155	39	38	276
10	134	136	264	161	160	25	24	264	140	160	155	20	15	312
11	118	122	252	156	154	34	32	264	123	159	156	36	33	276
12	107	108	300	154	153	46	45	372	111	152	150	41	39	408
13	106	105	324	152	149	47	44	336	108	162	156	54	48	360
14	129	128	300	155	152	27	23	324	127	156	152	29	25	324
15	105	105	312	153	152	48	47	348	112	162	158	50	46	372
MW±	112,1	111,8	255,2	152,9	150,1	41,1	38,3	279,2	116,9	156,5	151,1	39,5	34,2	297,6
SE	3,1	3,2	11,4	3,0	3,0	3,0	2,9	13,5	2,8	2,8	3,5	2,3	2,6	15,0

Tabelle 6: Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe D

Zeichenerklärung: BD: Blutdruck in "mm Hg", ΔBD: Differenz aus Blutdruck unter A II-Infusion und Ausgangsblutdruck in "mm Hg", HF: Herzfrequenz in "min^{-1}", MW: Arithmetischer Mittelwert, SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes, O: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten Blutentnahme, 1: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten A II-Infusion, 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, 1Am: Zeitpunkt nach der Hälfte der Dauer der ersten A II-Infusion, entsprechend wird der Index "2" für die zweite Kontroll- und A II-Infusionsperiode verwendet.

Tier-Nr.	BD_O	BD_1	HF_1	BD_{1A}	BD_{1Am}	ΔBD_{1A}	ΔBD_{1Am}	HF_{1Am}	BD_2	BD_{2A}	BD_{2Am}	ΔBD_{2A}	ΔBD_{2Am}	HF_{2Am}
1	106	102	264	133	130	31	28	276	109	130	126	21	17	192
2	93	92	252	122	119	30	27	252	90	124	122	34	32	252
3	115	114	276	154	150	40	36	300	132	162	160	30	28	300
4	104	106	264	143	142	37	36	288	113	147	145	34	32	288
5	106	102	300	154	153	52	51	324	123	160	158	37	35	336
6	96	96	300	157	154	61	58	348	108	159	158	51	50	336
7	106	105	300	147	145	42	40	312	114	150	148	36	34	324
8	87	88	240	145	143	57	55	252	95	152	145	57	50	276
9	89	91	216	132	131	41	40	228	98	137	136	39	38	252
10	103	106	264	158	155	52	49	336	112	154	152	42	40	348
11	88	89	372	121	119	32	30	384	94	136	130	42	36	384
12	106	106	348	158	155	52	49	396	106	163	160	57	54	408
13	109	109	360	156	155	47	46	384	114	165	162	51	48	384
14	96	97	396	133	131	36	34	408	96	142	140	46	44	420
15	111	114	348	143	142	29	28	360	114	150	146	36	32	360
MW±	101,0	101,1	300,0	143,7	141,6	42,6	40,5	323,2	107,9	148,7	145,9	40,9	38,0	324,0
SE	2,3	2,2	13,8	3,3	3,3	2,7	2,7	14,7	3,0	3,3	3,3	2,6	2,6	16,6

Tabelle 7: Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe E

Zeichenerklärung: BD: Blutdruck in "mm Hg", ΔBD: Differenz aus Blutdruck unter A II-Infusion und Ausgangsblutdruck in "mm Hg", HF: Herzfrequenz in "min^{-1}", MW: Arithmetischer Mittelwert, SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes, O: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten Blutentnahme, 1: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten A II-Infusion, 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, 1Am: Zeitpunkt nach der Hälfte der Dauer der ersten A II-Infusion, entsprechend wird der Index "2" für die zweite Kontroll- und A II-Infusionsperiode verwendet.

Tier-Nr.	BD_o	BD_1	HF_1	BD_{1A}	BD_{1Am}	ΔBD_{1A}	ΔBD_{1Am}	HF_{1Am}	BD_2	BD_{2A}	BD_{2Am}	ΔBD_{2A}	ΔBD_{2Am}	HF_{2Am}
1	84	84	396	139	134	55	50	372	94	153	148	59	54	348
2	90	89	288	121	120	42	31	276	92	131	129	39	37	276
3	105	104	348	147	146	43	42	348	115	155	154	40	39	324
4	77	77	396	124	122	47	45	396	82	128	104	46	22	360
5	91	88	420	123	119	35	31	408	88	124	120	36	32	396
6	88	86	360	140	137	54	51	336	92	144	141	52	49	312
7	103	107	456	157	154	50	47	444	106	155	154	49	48	420
8	100	101	420	144	141	43	40	396	105	151	149	46	44	396
9	92	95	324	136	136	41	41	324	100	144	141	44	41	312
10	85	84	408	135	133	49	49	408	82	142	142	60	60	384
11	90	90	420	125	124	35	34	420	95	141	141	46	46	384
12	91	91	432	138	136	47	45	432	92	153	150	61	58	408
13	96	94	492	132	131	38	37	492	96	144	143	48	47	456
14	82	81	448	126	123	45	42	448	87	142	137	55	50	420
15	102	104	396	152	150	48	46	408	106	154	138	48	32	384
MW±	91,7	91,7	400,3	135,9	133,7	44,8	42,1	402,3	95,5	144,0	139,4	48,6	43,9	372,0
SE	2,1	2,3	13,6	2,8	2,8	1,6	1,7	12,3	2,4	2,6	3,4	2,0	2,7	12,7

Tabelle 8: Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe F

Zeichenerklärung: BD: Blutdruck in "mm Hg", ΔBD: Differenz aus Blutdruck unter A II-Infusion und Ausgangsblutdruck in "mm Hg", HF: Herzfrequenz in "min^{-1}", MW: Arithmetischer Mittelwert, SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes, O: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten Blutentnahme, 1: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten A II-Infusion, 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, 1Am: Zeitpunkt nach der Hälfte der Dauer der ersten A II-Infusion, entsprechend wird der Index "2" für die zweite Kontroll- und A II-Infusionsperiode verwendet.

Tier-Nr.	BD_1	HF_1	BD_{1A}	BD_{1Ae}	HF_{1Ae}	BD_{2A}	BD_{2Ae}	HF_{2Ae}	BD_{3A}	BD_{3Ae}	HF_{3Ae}	BD_{4A}	BD_{4Ae}	HF_{4Ae}
1	115	336	128	122	348	126	122	360	130	123	360	128	122	348
2	128	336	133	129	372	131	131	360	136	135	348	140	137	348
3	120	276	128	126	288	127	126	300	132	127	312	129	125	336
4	129	348	138	136	336	142	140	324	146	146	324	150	149	336
5	127	288	139	136	300	139	133	336	134	133	324	135	133	324
6	126	348	138	132	360	142	138	360	150	147	348	157	151	348
7	128	336	140	139	348	146	142	360	149	146	348	154	154	336
8	136	312	143	139	348	146	140	348	145	143	348	149	148	360
9	127	348	134	134	360	140	136	348	143	142	324	149	147	324
10	130	360	144	136	348	142	137	348	144	140	372	146	140	372
MW±	126,6	328,8	136,5	132,9	340,8	138,1	134,5	344,4	140,9	138,2	340,8	143,7	140,6	343,2
SE	1,8	8,8	1,8	1,8	8,4	2,3	2,1	6,2	2,3	2,7	6,0	3,2	3,5	4,8

Tabelle 9: Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe G

Zeichenerklärung: BD: Blutdruck in "mm Hg", HF: Herzfrequenz in "min^{-1}", MW: Arithmetischer Mittelwert, SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes, 1: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten A II-Infusion, 1Ae: Zeitpunkt am Ende der ersten A II-Infusion, 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, entsprechend werden die Indices "2, 3 und 4" für die folgenden A II-Infusionsperioden verwendet.

Tier-Nr.	BD_1	HF_1	BD_{1A}	BD_{1Ae}	HF_{1Ae}	BD_{2A}	BD_{2Ae}	HF_{2Ae}	BD_{3A}	BD_{3Ae}	HF_{3Ae}	BD_{4A}	BD_{4Ae}	HF_{4Ae}
1	110	336	124	120	336	127	125	336	134	131	360	138	135	360
2	99	300	114	112	312	122	122	336	133	133	348	139	138	372
3	119	348	137	134	360	144	140	372	149	148	372	155	154	384
4	111	348	136	132	360	138	135	360	146	143	372	150	148	384
5	101	348	119	112	348	119	113	348	133	129	348	141	136	348
6	117	348	136	133	360	142	137	360	147	143	372	152	146	408
7	125	336	139	135	336	139	138	336	145	141	348	146	142	348
8	112	336	128	122	360	127	125	360	132	127	360	139	135	372
9	102	348	111	107	348	113	109	348	116	114	348	121	117	348
10	97	348	105	102	360	106	103	360	109	109	348	117	116	348
11	106	360	118	114	360	122	120	360	127	127	360	135	134	360
MW±	109,0	341,4	124,3	120,2	349,0	127,2	124,2	352,3	133,7	131,3	357,8	139,4	136,4	366,5
SE	2,6	4,6	3,6	3,6	4,7	3,7	3,8	3,7	3,9	3,6	3,2	3,6	3,5	5,9

Tabelle 10: Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe H

Zeichenerklärung: BD: Blutdruck in "mm Hg", HF: Herzfrequenz in "min^{-1}", MW: Arithmetischer Mittelwert, SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes, 1: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten A II-Infusion, 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, 1Ae: Zeitpunkt am Ende der ersten A II-Infusion, entsprechend werden die Indices "2, 3 und 4" für die folgenden A II-Infusionsperioden verwendet.

Tier-Nr.	BD_1	HF_1	BD_{1A}	BD_{1Ae}	HF_{1Ae}	BD_{2A}	BD_{2Ae}	HF_{2Ae}	BD_{3A}	BD_{3Ae}	HF_{3Ae}	BD_{4A}	BD_{4Ae}	HF_{4Ae}
1	106	396	115	115	384	120	120	372	125	125	372	131	131	372
2	90	492	101	99	456	102	100	432	122	115	408	127	124	396
3	84	540	93	91	516	97	95	480	104	104	468	121	121	492
4	94	480	111	110	480	121	115	468	126	125	456	138	137	456
5	94	408	103	101	396	109	107	372	124	119	372	128	127	372
6	93	492	114	112	468	126	119	456	133	131	432	143	141	432
7	104	504	110	108	492	114	111	468	124	123	456	136	135	444
8	107	468	115	111	444	119	113	408	124	122	396	135	132	408
9	97	420	109	103	420	111	107	396	117	116	372	125	119	372
10	103	396	113	111	396	117	114	384	121	120	372	128	128	372
11	84	456	95	92	444	98	94	420	103	102	396	113	113	372
MW±	96,0	459,2	107,2	104,8	445,1	112,2	108,6	423,2	120,3	118,3	409,1	129,6	128,0	408,0
SE	2,5	14,6	2,4	2,5	12,9	2,9	2,7	12,1	2,8	2,7	11,3	2,5	2,5	12,7

Tabelle 11: Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe I

Zeichenerklärung: BD: Blutdruck in "mm Hg", HF: Herzfrequenz in "min^{-1}", MW: Arithmetischer Mittelwert, SE: Mittlerer Fehler des Mittelwertes, 1: Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten A II-Infusion, 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, 1Ae: Zeitpunkt am Ende der ersten A II-Infusion, entsprechend werden die Indices "2, 3 und 4" für die folgenden A II-Infusionsperioden verwendet.

Tier-Nr.	ΔBD_{1A}	ΔBD_{1Ae}	ΔBD_{2A}	ΔBD_{2Ae}	ΔBD_{3A}	ΔBD_{3Ae}	ΔBD_{4A}	ΔBD_{4Ae}
1	13	7	-2	0	4	1	-2	-1
2	5	1	-2	2	5	4	4	2
3	8	6	-1	0	5	1	-3	-2
4	9	7	4	4	4	6	4	3
5	12	9	0	-3	-5	0	1	0
6	12	6	4	6	8	9	7	4
7	12	11	6	3	3	4	5	8
8	7	3	3	1	-1	3	4	5
9	7	7	6	2	3	6	6	5
10	14	6	-2	1	2	3	2	0
MW±	9,9	6,3	1,6	1,6	2,8	3,7	2,8	2,4
SE	1,0	0,9	1,1	0,8	1,1	0,9	1,0	1,0

Tabelle 12: Anstieg des Blutdruckes unter A II-Infusion in Gruppe G

Tier-Nr.	ΔBD_{1A}	ΔBD_{1Ae}	ΔBD_{2A}	ΔBD_{2Ae}	ΔBD_{3A}	ΔBD_{3Ae}	ΔBD_{4A}	ΔBD_{4Ae}
1	14	10	3	5	7	6	4	4
2	15	13	8	10	11	11	6	5
3	18	15	7	6	5	8	6	6
4	25	21	2	3	8	8	4	5
5	18	11	0	1	14	16	8	7
6	19	16	6	4	5	6	5	3
7	14	10	0	3	6	3	1	1
8	16	10	-1	3	5	2	7	8
9	9	5	2	2	3	5	5	3
10	8	5	1	1	3	6	8	7
11	12	8	4	6	5	7	8	7
MW±	15,3	11,3	2,9	4,0	6,5	7,1	5,6	5,1
SE	1,5	1,4	0,9	0,8	1,0	1,2	0,7	0,7

Tabelle 13: Anstieg des Blutdruckes unter A II-Infusion in Gruppe H

Tier-Nr.	ΔBD_{1A}	ΔBD_{1Ae}	ΔBD_{2A}	ΔBD_{2Ae}	ΔBD_{3A}	ΔBD_{3Ae}	ΔBD_{4A}	ΔBD_{4Ae}
1	9	9	5	5	5	5	6	6
2	11	9	1	1	20	15	5	9
3	9	7	4	4	7	9	17	17
4	17	16	10	5	5	10	12	12
5	9	7	6	6	15	12	4	8
6	21	19	12	7	7	12	10	10
7	6	4	4	3	10	12	12	12
8	8	4	4	2	5	9	11	10
9	12	6	2	4	6	9	8	3
10	10	8	4	3	4	6	7	8
11	11	8	3	2	5	8	10	11
MW±	11,2	8,8	5,0	3,8	8,1	9,7	9,3	9,6
SE	1,3	1,4	1,0	0,3	1,5	0,9	1,1	1,1

Tabelle 14: Anstieg des Blutdruckes unter A II-Infusion in Gruppe F

Zeichenerklärung für Tabellen 12 - 14: BD: Differenz aus Blutdruck unter A II-Infusion und Blutdruck zu Beginn der A II-Infusion bzw. Basisblutdruck vor A II-Infusion in "mm Hg", 1A: Zeitpunkt des Blutdruckmaximums in der ersten A II-Infusion, 1Ae: Zeitpunkt am Ende der ersten A II-Infusion, entsprechend werden die Indices "2, 3 und 4" für die folgenden A II-Infusionsperioden verwendet.

6. Diskussion

6.1. Diskussion der Methoden

Einfluß der Narkose

Die Barbituratnarkose beeinflußt verschiedene Herz- und Kreislaufparameter (71,96). Thiobutabarbital ist bis auf eine Methylgruppe in einer Seitenkette mit Thiopental identisch und weist das gleiche pharmakologische Verhalten auf (38). Thiopental wirkt negativ inotrop (14). Unter Thiopental wird häufig eine Zunahme der Herzfrequenz und eine Abnahme des HZV mit oder ohne kompensatorische Zunahme des peripheren Widerstandes beobachtet (47,172,174). Der Blutdruck sinkt in Abhängigkeit von Applikationsmodus und applizierter Dosis (46).
PETTINGER et al. stellten an Ratten einen Anstieg der PRC unter Pentobarbital fest, der allerdings nur nach 20 Minuten signifikant war (172). Parallel zur abnehmenden Narkosewirkung fiel auch die PRC ab. Zum Zeitpunkt der A II-Infusionen sollte in unseren Untersuchungen die PRC folglich nicht mehr signifikant erhöht sein. Nach RISLER et al. ist keine Änderung des Blutdruckanstiegs auf A II-Gabe bei Ratten in Phenobarbitalnarkose zu erwarten (180).
Das Verhalten der verschiedenen Gruppen zeigt die Auswirkungen von Vorbehandlung und A II-Infusion an narkotisierten Ratten. Bei der Diskussion der Versuchsergebnisse muß deshalb beachtet werden, daß die Narkose einige Parameter des Kreislaufsystems verändern kann und die Ergebnisse nur bedingt auf das wache Versuchstier übertragen werden können. Im Vergleich normaler und nephrektomierter Ratten muß zusätzlich die fehlende renale Ausscheidung von Thiobutabarbital berücksichtigt werden, die allerdings nur wenig zur gesamten Elimination beiträgt (192).

Blutentnahme

Die Abnahme des Blutdruckes in Gruppe B und der Herzfrequenz in Gruppe F ist sehr gering, so daß durch die erste Blutentnahme keine wesentliche Änderung von Blutdruck und Herzfrequenz bewirkt wurden. Eine leichte Erhöhung der PRC ist jedoch selbst bei konstantem Blutdruck und konstanter Herzfrequenz möglich (225).

Pharmakokinetik von Propranolol und Orciprenalin

Bei der Interpretation der Versuchsergebnisse ist zu beachten, daß nach der intramuskulären Injektion der den Beta-Rezeptoren-Tonus beeinflußenden Pharmaka kein konstanter Wirkspiegel erreicht wird. Die Plasma-Halbwertszeit von Propranolol ist 78 Minuten, die von Orciprenalin 48 Minuten (61,81). In den Gruppen A-F zeigen die signifikant differenten Herzfrequenzen der mit Propranolol und Orciprenalin behandelten Ratten einen differenten beta-adrenergen Tonus in beiden A II-Infusionsperioden (Abb. 7 und 10). Die unterschiedlichen Herzfrequenzen in den Gruppen G, H und I sprechen ebenfalls für einen verschieden starken Beta-Rezeptortonus (Abb. 14).

6.2. Basaler Blutdruck unter Beta-Rezeptorenblockade und -stimulation

Die Wirksamkeit der Medikation wird durch die Abnahme der Herzfrequenz unter Propranolol und die Zunahme unter Orciprenalin belegt.

Die gegenüber der Kontrollgruppe geringfügige Änderung der Herzfrequenz in Gruppe G ist auf einen wenig ausgeprägten sympatho-adrenergen Einfluß auf die Herzfrequenz zurückzuführen. Auch der A II-vermittelte Anstieg der HF wird durch Propranolol in Gruppe G gehemmt. Die Mehrzahl der Unter-

sucher findet bei Ratten eine Abnahme der HF durch Propranolol (126,177,231). Bei geringen Dosen kann allerdings eine signifikante Änderung der HF fehlen (177,231).

In unseren Untersuchungen stieg der Blutdruck der intakten Ratten nach Propranololgabe nicht an, vielmehr zeigte er die Tendenz abzunehmen. Die meisten Tierspezies verzeichnen unter akuter Gabe von Propranolol keine oder nur eine geringe Abnahme des Blutdruckes (50,145,226,227). Bei wachen oder mit Urethan narkotisierten Ratten wurde nach akuter oraler oder intravenöser Propranololapplikation eine Zunahme des Blutdruckes beobachtet (4,126,167,218,231). Lediglich CONWAY et al. konnten keine Änderung des Blutdruckes an wachen Ratten unter akuter Gabe von Propranolol nachweisen (46). Das Verhalten des Blutdruckes nach der Propranololgabe könnte in unseren Versuchen durch die Barbituratnarkose verursacht sein. PETERS-HAEFELI fand nämlich bei Ratten in Pentobarbitalnarkose eine Abnahme des Blutdruckes (170); dagegen konnten SHIBOUTA et al. keine Änderung des Blutdruckes nachweisen (193).
Durch die Gabe von Propranolol wurde keine signifikante Abnahme der PRC erzielt (Abb. 11, S.31). Möglicherweise kommt darin ein geringer Einfluß sympathischer Rezeptoren auf die basale Reninsekretion zum Ausdruck. So konnten CAPPONI et al. keinen Einfluß von Propranolol auf die basale Reninsekretion in vitro finden (40). Weiter muß die Dosis von Propranolol bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden (68,126).

Unter Orciprenalin kam es zu einer Verdreifachung der PRC, der Blutdruck änderte sich nicht signifikant. Bei anderen Versuchstieren wurde nach Orciprenalinapplikation ein Abfall des mittleren arteriellen Druckes festgestellt (7,32, 41,73). In unserer Studie wird die Zunahme des HZV durch die Abnahme des Gefäßwiderstandes so ausgeglichen, daß sich der arterielle Mitteldruck nicht ändert. Die Stimulation des RAS bringt die aktuelle A II-Konzentration

schnell in einen konstriktorisch wirksamen Bereich (44,110). Das durch Orciprenalin stimulierte RAS wirkt über die A II-vermittelte Vasokonstriktion einer starken Abnahme des peripheren Widerstandes, die durch Stimulation der Beta-2-Rezeptoren verursacht ist, entgegen.

In Gruppe A und B nahm der Basisblutdruck leicht mit der Höhe des HF zu (Abb. 12, S. 32). Darin könnte der Einfluß des HZV auf den Blutdruck zum Ausdruck kommen. Bei den mit Propranolol behandelten Ratten kann dieser Zusammenhang jedoch auch von der Bioverfügbarkeit des Pharmakons abhängig sein, d.h. je geringer die HF ist, desto wirksamer ist das Pharmakon.

Nach bilateraler Nephrektomie änderte sich das Verhalten des Blutdruckes sowohl nach der Propranolol- als auch nach der Orciprenalinapplikation. Durch den Beta-Rezeptorenblocker stieg der Blutdruck um 11 bzw. 18 mm Hg an, unter Beta-Rezeptorenstimulation fiel der arterielle Druck um 9 bzw. 13 mm Hg. Bei den nephrektomierten Ratten der Gruppen D, E und F wurde eine Abnahme der HF gegenüber den Tieren mit intakter Niere beobachtet. Die Abnahme kann nicht durch die relativ höhere Dosierung der Pharmaka verursacht sein, da sie in allen drei Gruppen gleichmäßig auftrat. Aus unseren Versuchen war die Ursache dieses Verhaltens nicht weiter zu klären. Deshalb schlossen wir eine modifizierte 2. Versuchsserie nephrektomierter Ratten (Gruppen G, H und I) an. Die HF in den Gruppen G, H und I unterschieden sich nicht von den HF der entsprechenden intakten Tiere. Der folgende Vergleich von intakten mit nephrektomierten Ratten bezieht sich deshalb auf die nephrektomierten Tiere der Gruppen G, H und I.

Die PRC und der Blutdruck der intakten Kontrolltiere (Gruppe B) unterschieden sich nicht signifikant von den Werten, die bei den mit Propranolol behandelten Ratten (Gruppe A) mit intakten Nieren gemessen wurden. Nach bilateraler Nephrektomie stieg der Blutdruck im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe H) nach der Propranololinjektion deutlich an. In den Kontrollgruppen (Vergleich B/H) änderte

die Nephrektomie und deren Folgen Blutdruck und HF nicht signifikant. Bei gleicher PRC und gleichem Blutdruck (Gruppe A, B) sollte die Ausschaltung des RAS durch die Nephrektomie (Gruppe G, H) vergleichbare Blutdruckeffekte bewirken. Da in unseren Versuchen in den Kontrollgruppen der Blutdruck konstant blieb, während er unter Propranolol nach Nephrektomie zunahm, verhinderte die funktionsfähige Niere offenbar unabhängig vom RAS eine Zunahme des Blutdruckes nach Applikation von Propranolol. Entfernt man die Nieren und schaltet damit auch den depressorischen Effekt aus, so muß der arterielle Mitteldruck ansteigen. Verantwortlich für dieses Verhalten könnten vom RAS unabhängige blutdruckwirksame Substanzen der Niere, wie Kinine oder Prostaglandine, sein.

Die bilaterale Nephrektomie wirkte sich bei den Ratten der Orciprenalingruppe in einer Abnahme des Blutdruckes aus. Eine mögliche Erklärung liegt in dem Wegfall des durch Beta-Rezeptorenstimulation erhöhten, vasokonstriktorisch wirksamen A II-Blutspiegels. Die über die Beta-2-Rezeptoren vermittelte Abnahme des Widerstandes kann nicht mehr durch die A II-bedingte Vasokonstriktion gemindert werden, so daß konsekutiv der Blutdruck absinkt. Eine weitere, vom RAS unabhängige Einwirkung der Niere auf den Blutdruck unter Orciprenalin ist aus diesen Untersuchungen nicht zu ersehen.

Es kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, daß andere durch die Nephrektomie hervorgerufene Veränderungen das differente Verhalten unter Propranolol und Orciprenalin verursachen. Am ehesten könnte eine Änderung des HZV oder eine Zunahme des Blutvolumens eine Änderung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur verursachen und auf diese Weise die Wirkung von Propranolol und Orciprenalin beeinflussen. Eine verstärkte Dilatation der Muskelgefäße könnte den vasokonstriktorischen Effekt von Propranolol erhöhen und auf diese Weise den Blutdruck anheben. Je nach Ausgangslage, vorgegeben durch den Gefäßmuskeltonus, sollte sich

das Ausmaß der Vasodilatation durch Orciprenalin und damit die Einwirkung auf den Blutdruck ändern. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte PETERS-HAEFELI bei nephrektomierten Ratten in Urethannarkose ein ähnliches Verhalten des Blutdruckes wie bei Tieren mit intakten Nieren nach Propranololapplikation feststellen (170).

6.3. Angiotensinstimulierter Blutdruck nach Beta-Rezeptorenblockade und -stimulation

In der Kontrollgruppe der intakten Ratten (Gruppe B) stieg der Blutdruck durch die erste A II-Infusion um etwa 50 % des Ausgangswertes an. In der zweiten Periode erfolgte ein weiterer Anstieg (Abb. 6, S. 24). Die HF nahm durch die erste A II-Infusion nicht signifikant zu. Der Basisblutdruck vor der zweiten A II-Infusionsperiode war geringer als vor der ersten. Im Gegensatz zu diesem Verhalten beobachtete GROSS einen Rückgang des Blutdruckes auf den Ausgangswert (99). DAY stellte allerdings nach großen A II-Dosen einen Rückgang des arteriellen Druckes auf den Ausgangswert oder geringere Werte fest (57,58). Am ehesten kann die Abnahme des Basisblutdruckes eine Auswirkung gegenregulatorischer Reaktionen sein, die nach dem raschen Abfall des pressorisch wirksamen A II sichtbar werden.

Die mit Propranolol behandelten intakten Ratten (Gruppe A) zeigten keine signifikant differenten arteriellen Drucke im Vergleich zu den Tieren der Kontrollgruppe (Abb. 6, S. 24). Trotz verschiedener Basisherzfrequenz (HF_1) und damit verschieden hohem Beta-Rezeptorentonus waren die PRC-Werte durch Propranolol nicht signifikant gesenkt (Abb. 11, S. 31). Unter Propranolol konnte keine Änderung der pressorischen Wirkung von A II nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen fanden HALLAUER und GACHALYI et al. bei kreislaufgesunden Probanden eine verstärkte A II-Wirkung unter Beta-Rezeptorenblockade mit Propranolol (87,102,103). An der spinalen Ratte soll Propranolol-

applikation die Dosis-Wirkungskurve nicht ändern (184). Andererseits konnte PETERS-HAEFELI an wachen und an mit Pentobarbital narkotisierten Ratten nachweisen, daß unter Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren mit Propranolol der Blutdruckanstieg nach A II-Infusion vergrößert ist (170). Die erhöhte Sensibilität könnte auf folgenden Mechanismen basieren:

1. Abnahme der PRC: Die Höhe des endogenen A II-Spiegels beeinflußt die pressorische Wirkung exogen zugeführten A II (44,60,208).
2. Indirekte Wirkung von A II: A II setzt aus dem Nebennierenmark Adrenalin frei, das sowohl Alpha- als auch Beta-Rezeptoren stimuliert (76,168,202). Unter Beta-Rezeptorenblockade ist nur der über die Alpha-Rezeptoren vermittelte vasokonstriktorische Effekt wirksam. Damit steigt nach medikamentöser Blockade der Beta-Rezeptoren der Blutdruck unter A II-Infusion stärker an.
3. Tonussteigerung der mit Beta-2-Rezeptoren ausgestatteten Gefäße: In Abhängigkeit von einem verschiedenen Tonus der glatten Gefäßmuskulatur ist eine veränderte pressorische Wirkung bei gleichem Reiz zu erwarten (80,196).

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, daß sich - allerdings bei höheren A II-Dosen - die Einflüsse von Adrenalin und der Tonussteigerung der Gefäße durch Propranolol weitgehend aufheben könnten.

Die mit Orciprenalin vorbehandelten intakten Tiere wiesen bedeutend höhere PRC-Werte als die Tiere der Kontrollgruppe auf. Die Basisdrucke unterschieden sich nicht von denen der Kontrollgruppe. Arterieller Druck und Blutdruckanstieg lagen um 10 bis 20 mm Hg niedriger als in Gruppe B. Signifikant geringer waren jedoch nur die Blutdruckanstiege (Abb. 5, S. 23). Die verminderte A II-Sensibilität nach Orciprenalinapplikation ist folgendermaßen zu klären:

Nach Stimulation des RAS wird eine Abnahme der pressorischen Wirkung von A II-Infusionen beobachtet (44,53,60,125). Folglich sollte die pressorische A II-Wirkung unter Orciprenalin abgeschwächt werden. Weiter tritt unter Orciprenalin durch Stimulation der vaskulären Beta-2-Rezeptoren eine Dilatation der Muskelgefäße auf. Der erhöhte A II-Spiegel wirkt vasokonstriktorisch und stimuliert über eine Adrenalinfreisetzung Alpha- und Beta-Rezeptoren. Insgesamt ist eine Abnahme des peripheren Widerstandes zu erwarten. Die Zunahme des Gefäßwiderstandes unter einem pressorischen Reiz ist von dem Gefäßdurchmesser zu Beginn der Widerstandsänderung abhängig (80,196). Die Folge der Wirkung von Orciprenalin auf Blutgefäße und RAS ist ein verminderter Blutdruckanstieg unter A II-Infusion.
Durch die entgegengesetzte Beeinflussung des Beta-Rezeptorentonus und der PRC mit Propranolol und Orciprenalin wird der unterschiedliche Blutdruckanstieg noch deutlicher sichtbar.

Die mit Propranolol behandelten nephrektomierten Ratten (Gruppe D) wiesen gegenüber den mit Orciprenalin behandelten nephrektomierten Ratten (Gruppe F) einen höheren Basisblutdruck, einen geringeren Druckanstieg und höhere arterielle Drucke unter A II auf. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren, abgesehen von den differenten HF und Basisblutdrucken, nicht signifikant. In beiden Gruppen kehrte wie auch in der Laevulosegruppe der Blutdruck nach der ersten A II-Infusion auf ein gegenüber den Ausgangswerten erhöhtes Niveau zurück (Abb. 9, S. 28). GABELMAN und RONDELL konnten ebenfalls an Ratten nach A II-Infusion eine zwischen 15 und 50 Minuten andauernde Erhöhung des Blutdruckes gegenüber den Ausgangswerten feststellen (86). Verschiedene Faktoren sind für die verlängerte pressorische Wirkung von A II nach Nephrektomie verantwortlich gemacht worden (s. 1.2.3., S. 9). Eine befriedigende Erklärung ist jedoch noch nicht gefunden.

Die in den Gruppen G, H und I unterschiedlichen HF ließen auf einen verschieden hohen Beta-Rezeptorentonus während des gesamten Versuches schließen (Abb. 14, S. 36). Die nicht signifikante Abnahme der HF durch Propranolol bis zur zweiten A II-Infusion könnte auf einen geringen aktuellen Sympathikustonus zurückgeführt werden. Erst bei höheren A II-Dosen wurde die in der Kontrollgruppe beobachtete chronotrope Wirkung von A II durch Propranolol geblockt. Die in Gruppe H beobachtete chronotrope Wirkung unter A II-Infusion könnte über eine Stimulation kardialer Beta-Rezeptoren, die nerval oder humoral durch Adrenalin vermittelt sein könnte, verursacht sein.

Die mit Propranolol behandelten nephrektomierten Ratten der Gruppe G zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe bei höherem Ausgangsblutdruck einen geringeren Druckanstieg und höhere arterielle Drucke unter A II, die gegen die Druckwerte der Kontrollgruppe strebten (Abb. 13, S. 35). Die Orciprenalinapplikation bewirkte eine Abnahme des Basisblutdruckes und bis zu einer Dosis von 400 ng A II/min geringere absolute Druckwerte. Die Zunahme der Steigung der A II-Dosis-Wirkungskurve gegenüber der Kontrollgruppe wurde nur bei der letzten A II-Dosis signifikant sichtbar. Im Vergleich der unter Beta-Rezeptorenblockade und -stimulation stehenden Ratten wurde die Änderung des absoluten Blutdruckes und der Steilheit der Dosis-Wirkungsbeziehung besonders deutlich (Abb. 13, S. 35).
Die bilaterale Nephrektomie schaltet die durch Propranolol und Orciprenalin bedingte Änderung der PRC aus. Damit wird der Einfluß stimulierten oder supprimierten endogenen A II auf die pressorische Wirkung exogener A II-Infusionen eliminiert. Das unterschiedliche Verhalten des A II-stimulierten Blutdruckes könnte deshalb auf der entgegengesetzten Auswirkung beider Pharmaka auf die vaskulären Beta-2-Rezeptoren beruhen. Folglich könnte die durch Propranolol erhöhte Vorspannung der glatten Gefäßmuskulatur die vasokonstriktorische Wirkung von A II und des möglicherweise

freigesetzten Adrenalins vermindern, während umgekehrt die unter Orciprenalin beobachtete Abnahme des Gefäßmuskeltonus zu einer stärkeren Vasokonstriktion unter A II führen sollte.

Bei intakten Tieren wird die durch Beta-2-Rezeptorenblockade oder -stimulation hervorgerufene Änderung des Gefäßwiderstandes durch die gegenläufige A II-Bildung und -Wirkung abgeschwächt. Gleichzeitig beeinflußt die Höhe des endogenen A II-Spiegels den pressorischen Effekt einer A II-Infusion. Das Blutdruckverhalten der intakten Ratte unter A II-Infusion hängt somit bei Variation des Beta-Rezeptorentonus sowohl von der Wirkung auf kardiovaskuläre Beta-Rezeptoren als auch von der Beeinflussung der PRC ab. Bei nephrektomierten Tieren fehlt der Effekt auf den endogenen A II-Spiegel, so daß der Einfluß der Beta-Rezeptorenblockade und -stimulation auf das kardiovaskuläre System nicht modifiziert wird.

7. Zusammenfassung

Die Blutdruckhöhe wird durch Wechselwirkungen von Herzzeitvolumen und peripherem Widerstand bestimmt. Das sympatho-adrenerge System reguliert beide Kreislaufdeterminanten direkt und über humorale Mechanismen. Die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems wird ebenfalls vom sympatho-adrenergen Tonus beeinflußt und zwar durch Beta-Rezeptorenstimulation erhöht und durch Beta-Rezeptorenblockade gehemmt. Wir untersuchten deshalb bei männlichen Wistarratten die Einflüsse von Beta-Rezeptorenstimulation und Beta-Rezeptorenblockade auf Herzfrequenz und Blutdruck vor und unter Angiotensin II-Infusion. Um die direkten, nicht über das Renin-Angiotensin-System vermittelten Kreislaufeffekte der Beta-Rezeptoren abschätzen zu können, wurden die gleichen Untersuchungen bei nephrektomierten Ratten vorgenommen.

Intakten oder bilateral nephrektomierten Ratten wurde 30 Minuten vor Versuchsbeginn je 0,15 mg Propranolol, 0,15 mg Orciprenalin oder 0,3 ml 5 % Laevulose i.m. injiziert. In Thiobutabarbitalnarkose wurde Angiotensin II in aufsteigenden Dosen (100, 200 und 1000 ng A II/min) intravenös infundiert. Der Blutdruck wurde intraarteriell gemessen. Zwischen den einzelnen Angiotensin-Infusionen wurde je 10 Minuten 0,9 % NaCl infundiert.
In einer zweiten Versuchsserie erhielten bilateral nephrektomierte Ratten 30 Minuten vor Versuchsbeginn je 0,75 mg Propranolol, 0,75 mg Orciprenalin oder 1,5 ml 5 % Laevulose/kg KG i.m. In Thiobutabarbitalnarkose wurde Angiotensin II in vier aufeinanderfolgenden Infusionsperioden und aufsteigenden Dosen (50, 100, 200 und 400 ng A II/kg KG min) intravenös infundiert. Der Blutdruck wurde intraarteriell gemessen.

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe war nach Propranololapplikation der Blutdruck der intakten Ratten nicht erhöht.

Bei bilateral nephrektomierten Ratten wurde ein erheblicher Anstieg des Blutdruckes beobachtet. Möglicherweise ist daraus ein Einfluß der Niere auf das Blutdruckverhalten unter Propranolol ersichtlich. Nach Orciprenalinapplikation änderte sich bei der intakten Ratte der Blutdruck nicht signifikant. Nach bilateraler Nephrektomie kam es zu einem deutlichen Blutdruckabfall. Dieses Verhalten läßt auf eine Beteiligung pressorisch wirksamen Angiotensin II an der Blutdruckregulation unter Orciprenalin schließen.

Die mit Propranolol behandelten Tiere zeigten keine Änderung der pressorischen Wirkung unter Angiotensin II-Infusion. Die Angiotensin II-Sensibilität war nach Gabe von Orciprenalin vermindert. Nach Nephrektomie war der Blutdruckanstieg in der Propranololgruppe vermindert. Die mit Orciprenalin behandelten nephrektomierten Tiere wiesen eine steilere Dosis-Wirkungskurve auf.
Möglicherweise vermindert bei nephrektomierten Ratten die erhöhte Vorspannung der glatten Gefäßmuskulatur unter Propranolol die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II und des aus dem Nebennierenmark freigesetzten Adrenalins, während die Abnahme des Gefäßmuskeltonus unter Orciprenalin zu einer stärkeren Vasokonstriktion unter Angiotensin II führt. An der intakten Ratte wird unter Orciprenalin die Abnahme des Tonus der Gefäßmuskulatur durch die entgegengerichtete Wirkung des erhöhten Angiotensin II-Spiegels abgeschwächt. Zusätzlich wird die pressorische Wirkung einer Angiotensin II-Infusion durch den hohen endogenen Angiotensin II-Spiegel vermindert. Beide Effekte bewirken, daß sich nach Orciprenalinapplikation der Blutdruckanstieg unter Angiotensin II-Infusion verringert. Unter Propranolol ist ein Einfluß der Plasma-Renin-Konzentration auf die pressorische Angiotensin II-Wirkung nicht ersichtlich. Die nicht veränderte pressorische Wirkung von Angiotensin II nach Propranololapplikation

könnte darauf beruhen, daß bei den von uns verwendeten Angiotensin-Dosen das aus dem Nebennierenmark freigesetzte Adrenalin die Auswirkungen des geänderten Gefäßwiderstandes weitgehend aufhebt.

8. Literaturverzeichnis

1. ÅBLAD, B., E. CARLSSON, C. DAHLÖFF and L. EK: Some aspects of the pharmacology of ß-adrenoceptor blockers. Drugs Suppl. 1, 11, 100-111 (1976).

2. AHLQUIST, R. P.: A study of the adrenotropic receptors. Amer. J. Physiol. 153, 586-600 (1948).

3. AIKEN, J. W. and E. REIT: Stimulation of the cat stellate ganglion by angiotensin. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 159, 107-114 (1968).

4. ALEXANDRE, J. M., M. MENARD, C. CHEVILLARD and H. SCHMITT: Increased plasma renin activity induced in rats by physostigmine and effects of alpha- and beta-receptors blocking drugs thereon. Eur. J. Pharmacol. 12, 127-131 (1970).

5. ALLWOOD, M. J., COBBOLD, A. F. and GINSBURG, J.: Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine. Br. Med. Bull. 19, 132-136 (1963).

6. AL-MERANI, S. A. M. A., D. P. BROOKS, B. J. CHAPMAN and K. A. MUNDAY: The half-lives of angiotensin II, angiotensin II-amide, angiotensin III, Sar-Ala-angiotensin II and renin in the circulatory system of the rat. J. Physiol. 278, 471-490 (1978).

7. ARNER, B., Å. BERTLER, T. KARLEFORS and H. WESTLING: Circulatory effects of orciprenaline, adrenaline and a new sympathomimetic beta-receptor-stimulating agent, terbutaline, in normal human subjects. Acta Med. Scand. Suppl. 512, 25-32 (1970).

8. ASSAYKEN, T. A., K. OTSUKA, W. F. GANONG: Rate of disappearance of exogenous dog renin from plasma of nephrectomized dogs. Prc. Soc. Exp. Biol. Med. 127, 306-310 (1968).

9. ÅSTRÖM, H.: Clinical pharmacodynamics of beta-adrenergic blockers. In: GANTEN, H., R. DIETZ, B. LÜTH, F. GROSS (Hrsg.): Beta-adrenerge Blocker und Hochdruck, Stuttgart: Thieme-Verlag 1975, 47-54.

10. BARAYAS, L.: The innervation of the juxtaglomerular apparatus. Lab. Invest. 13, 916-929 (1964).

11. BARAJAS, L. and H. LATTA: A three-dimensional study of the juxtaglomerular apparatus in the rat. Lab. Invest. 12, 257-269 (1963).

12. BASSO, N. and A. C. TAQUINI: Changes in the renin-angiotensin system after bilateral nephrectomy. Acta Physiol. Latino-Amer. 20, 22-27 (1970).

13. BAUDOUIN, M., P. MEYER, S. FERMANDJIAN and J. L. MORGAT: Calcium release induced by interaction of angiotensin with its receptors in smooth muscle microsomes. Nature 235, 336-338 (1972).

14. BENDIXEN, H.H. and M. B. LAVER: Circulatory effects of thiopental sodium in dogs. Anesthesia and Analgesia 41, 674-684 (1962).

15. BING, J.: Changes in sensitivity to angiotensin and renin. Acta path. microbiol. scand. 77, 609-616 (1969).

16. BING, J. and K. NIELSEN: Cause of the prolonged pressor action of renin in nephrectomized rats. Acta path. microbiol. scand. 81, 247-253 (1973).

17. BLAINE, E.H. and J. O. DAVIS: Evidence for a renal vascular mechanism in renin release: new observations with graded stimulation by aortic constriction. Circ. Res. Suppl. II 28-29, 118-126 (1971).

18. BLAINE, E. H., J. O. DAVIS and R. T. WITTY: Renin release after hemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without delivery to the macula densa. Circ. Res. 27, 1081-1089 (1970).

19. BLAINE, E.H., J. O. DAVIS and R. L. PREWITT: Renin release from the denerved, non-filtering dog kidney. Am. Fed. Clin. Res. 18, 494 (1970).

20. BLAINE, E. H., J. O. DAVIS and R. L. PREWITT: Evidence for a renal vascular receptor in control of renin secretion. Am. J. Physiol. 220, 1593-1597 (1971).

21. BLAQUIER, P.: Kinetic studies on renin-angiotensin reaction after nephrectomy. Amer. J. Physiol. 208, 1083-1086 (1965).

22. BLOOMFIELD, D. A. and E. SOWTON: Rate-independent effects of propranolol. The differentiation between chronotropic, inotropic and peripheral vascular responses. Circ. Res. Suppl. 3, 21, 111-243 (1967).

23. BLUMBERG, A. L., J. A. ACKERLY and M. J. PEACH: Differentiation of neurogenic and myocardial angiotensin II receptors in isolated rabbit atria. Circ. Res. 36, 719-726 (1975).

24. BOAKE, W. C. and J. D. FOLTS: The effect of beta-adrenergic blockade on coronary blood flow in homografted canine heart. Arch. Int. Pharmacodyn. 192, 96-104 (1971).

25. BOHR, D. F.: Angiotensin on vascular smooth muscle. In: PAGE, J. H. and F. M. BUMPUS (Eds.): Handbook of Experimental Pharmacocgy: Angiotensin, Berlin - Heidelberg - New York Springer Verlag 1974, 424-440

26. BOUCHER, R., J. MÉNARD and J. GENEST: A micromethod for measurement of renin in the plasma and kidney of rats. Can. J. Physiol. 45, 881-890 (1967).

27. BOYD, G. W.: An investigation of the prolonged pressor response to renin in the nephrectomized rat. Clin. Sci. Mol. Med. 51, 151s-153s (1976).

28. BOZOVIC, L. and J. CASTENFORS: Effect of dihydralazine on plasma renin activity and renal function during supine exercise in normal subjects. Acta Physiol. Scand. 70, 281-289 (1967).

29. BRAUN-MENENDEZ, E. and I. H. PAGE: Suggested revision of nomenclature. Science 127, 242 (1958).

30. BRAUN-MENENDEZ, E., J. C. FASCIOLO, L. F. LELOIR and J. M. MUNOZ: The substance causing renal hypertension. J. Physiol. 98, 283-298 (1940).

31. BRICK, J., K. J. HUTCHINSON, D. G. MC DEVITT, I. C. RODDIE and R. G. SHANKS: Comparison of the effect of ICI 50 172 and propranolol in cardiovascular responses to adrenaline, isoprenaline and exercise. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy 34, 127-140 (1968).

32. BRITTAIN, R. T.: A comparison of the pharmacology of salbutamol with that of isoprenaline, orciprenaline and trimetoquinol. Postgrad. Med. J. Suppl. 47, 11-16 (1971).

33. BROWN, T. C., J. O. DAVIS and C. J. JOHNSTON: Acute response in plasma renin and aldosterone secretion to diuretics. Am. J. Physiol. 211, 437-441 (1966).

34. BRUNNER, H. R. and H. GAVRAS: Renin und Natrium in der Blutdruckregulation.
Schweiz. med. Wochenschr. 104, 1401-1411 (1974).

35. BÜHLER, F. R., J. H. LARAGH, L. BAER, E. DARRACOTT and H. R. BRUNNER: Propranolol inhibition of renin secretion.
N. Engl. J. Med. 287, 1209-1214 (1972).

36. BUNAG, R. D., J. H. PAGE and J. W. MC CUBBIN: Inhibition of renin release by vasopressin and angiotensin.
Cardiovascular Res. 1, 67-73 (1967).

37. BUNAG, R. D., J. W. MC CUBBIN and I. H. PAGE: Increased cardiovascular reactivity caused by depletion of endogenous renin in dogs.
Circ. Res. 23, 709-716 (1968).

38. BYK GULDEN LOMBERG Chemische Fabrik GmbH, Konstanz: Persönliche Mitteilung (1979).

39. CAČHOVAN, M., J. BROD, J. BAHLMANN, R. SIPPEL, B. CELSEN and H. HUNDESHAGEN: The effect of intravenous angiotensin II on the peripheral circulation with particular reference to its bearing on general haemodynamics.
Clin. Sci. Mol. Med. 51, 219s-221s (1976).

40. CAPPONI, A. M., M. GOURJON and M. B. VALLOTON: Effect of ß-blocking agents and angiotensin II on isoproterenol-stimulated renin release from rat kidney slices.
Circ. Res. Suppl. 1, 5, 89-93 (1977).

41. CARLSTRÖM, S. and H. WESTLING: Metabolic, circulatory and respiratory effects of a new sympathomimetic ß-receptor-stimulating agent, terbutaline, compared with those of orciprenaline.
Acta Med. Scand. Suppl. 512, 33-40 (1970).

42. CHAPMAN, B. J. and K. A. MUNDAY: Tachyphylaxis of the pressor response to angiotensin II.
J. Physiol. 277, 78P-79P (1978).

43. CHEVILLOTE, E., M. A. DEVYNCK, F. FYHRQUIST, P. MEYER, B. ROUZAIRE-DUBOIS and M. WORCEL: Angiotensin-induced variations of receptors in rat uterine membranes.
Clin. Sci. Mol. Med. 48, 23s-26s (1975).

44. CHINN, R. H. and G. DÜSTERDIECK: The response of blood pressure to infusion of angiotensin II: Relation to plasma concentration of renin and angiotensin II.
Clin. Sci. 42, 489-504 (1972).

45. CHURCHILL, P. C., R. L. MALVIN and S. C. OPAVA: Evidence for baroreceptor control of renin release. Nephron 13, 382-389 (1974).

46. CONWAY, C. M. and D. B. ELLIS: The hemodynamic effects of short acting barbiturates. Brit. J. Anaesthesia 41, 534-542 (1969).

47. CONWAY, J., K. DARWIN, A. HILDITCH, B. LOVEDAY and M. REEVES: Effect of propranolol on blood pressure in normal and hypertensive rats. Clin. Sci. Mol. Med. 48, 101s-103s (1975).

48. COOK, W. F.: Renin and the juxtaglomerular apparatus. In: P. C. WILLIAMS (Ed.): Hormones and the kidney, New York: Academic Press 1963, 247-254.

49. COOKE, C., T. C. BROWN, B. J. ZACHERLE and W. G. WALKER: Effect of altered sodium concentration in the distal nephron segments on renin release. J. Clin. Invest. 49, 1630-1638 (1970).

50. COOTE, J. H., E. J. JOHNS, V. H. MACLEOD and B. SINGER: Effect of renal nerve stimulation, renal blood flow and adrenergic blockade on plasma renin activity in the cat. J. Physiol. 226, 15-36 (1972).

51. DALE, H. H.: On some physiological actions of ergot alkaloides. J. Physiol. 34, 163-206 (1906).

52. DAVIES, R., R. WIGGINS, J. D. H. SLATER and D. GEDDES: Nature of the adrenoceptor that mediates renin release in man. Cardiovasc. Med. 3, 571-575 (1978).

53. DAVIS, J. O.: The role of the adrenal cortex and the kidney in the pathogenesis of cardiac edema. J. Biol. Med. 35, 402-409 (1963).

54. DAVIS, J. O.: The use of blocking agents to define the function of the renin-angiotensin system. Clin. Sci. Mol. Med. 48, 3s-14s (1975).

55. DAVIS, J. O., R. H. FREEMAN, J. A. JOHNSON and W. S. SPIELMAN: Agents which block the action of the renin-angiotensin-system. Circ. Research 34, 279-285 (1974).

56. DAY, M. D. and D. A. A. OWEN: Potentiation by angiotensin of responses to endogenously released noradrenaline in the pithed rat. Arch. Int. Pharmacodyn. Thér. 179, 470-480 (1969).

57. DAY, M. and D. A. A. OWEN: The effect of reserpine on the pressor responses to angiotensin in the conscious cat.
Brit. J. Pharmacol. 39, 414-427 (1970).

58. DAY, M. D., J. W. MC CUBBIN and I. H. PAGE: Limited hypertensive effect of infusion of angiotensin.
Am. J. Physiol. 209, 264-268 (1965).

59. DE BONO, E., G. DE J. LEE, F. R. MOTTRAM, G. W. PICKERING, J. J. BROWN, H. KEEN, W. S. PEART and P. H. SANDERSON: The action of angiotensin in man.
Cli. Sci. 25, 123-157 (1963).

60. DEHENEFFE, J. and A. BERNHARD: The pressor response to intravenously infused angiotensin II: Correlation with plasma renin activity.
Clin. Sci. Mol. Med. 46, 149-161 (1974).

61. DENGLER, H. J.: Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Tritium-markiertem 1-(3,5-Dihydroxyphenyl-)-2-isopropyl-aminoäthanol (Alupent).
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path. 255, 9-10 (1966).

62. DE PASQUALE, N. P. and G. E. BURCH: Effect of angiotensin II on the intact forearm veins of man.
Circ. Res. 13, 239-245 (1963).

63. DE ROUFFIGNAC, C., J. P. BOUVALET and J. MENARD: Renin content in superficial and deep glomeruli of normal and salt-loaded rats.
Am. J. Physiol. 226, 150-154 (1974).

64. DESAULLES, E.: Evidence of the participation of β_1-adrenoceptors in isoprenaline induced renin release.
Brit. J. Pharmacol. 63, 421-425 (1978).

65. DEVYNCK, M. and P. MEYER: Angiotensin receptors.
Biochem. Pharmacol. 27, 1-5 (1978).

66. DI BONO, G. F.: Effect of mannitol diuresis and ureteral occlusion on distal tubular reabsorption.
Am. J. Physiol. 221, 511-514 (1971).

67. DI SALVO, J. and C. FELL: Effects of angiotensin on canine renal blood flow.
Proc. Soc. Exp. Biol. 133, 1432-1434 (1970).

68. DORNIER, A., J. GENEST, R. BOUCHER, W. NOWACZYNSKI, M. ROJO-ORTEGA, O. KUCHEL and P. GRANGER: Effect of propranolol on plasma renin activity, renal cortex renin and adrenal and brain isorenins in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 150, 521-524 (1975).

69. DOUGLAS, W. W., T. KANNO and S. R. SAMPSON: Effect of acetylcholine and other medullary secretogogues and antagonists on the membrane potential of adrenal chromaffin cells.
J. Physiol. 188, 107-120 (1967).

70. DOWNING, S. E. and E. H. SONNENBLICK: Effects of continous administration of angiotensin II on ventricular performance.
J. Appl. Physiol. 18, 585-592 (1963).

71. DUNDEE, W. E. and G. M. WYANT: Barbiturates: Effect on the body.
In: DUNDEE, W. J. and G. M. WYANT: Intravenous Anaesthesia, Edinburgh, London: Churchill Livingstone 1974, 64-127.

72. ELGHOZI, J. L., M. J. OSBORNE-PELLEGRIN and P. MEYER: Central nervous actions of angiotensin II.
Adv. Nephrol. 6, 251-278 (1976).

73. ENGELHARDT, A., W. HOEFKE and H. WICK: Zur Pharmakologie des Sympathomimeticums 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoäthan.
Arzneimittelforschung 11, 521-525 (1961).

74. FARR, W. C. and G. GRUPP: Sympathetically mediated effects of angiotensin on the dog heart in situ.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 156, 528-537 (1967).

75. FARR, W. C. and G. GRUPP: Ganglionic stimulation: Mechanism of the positive inotropic and chronotropic effects of angiotensin.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 177, 48-55 (1971).

76. FELDBERG, W. and G. P. LEWIS: The action of peptides on the adrenal medulla. Release of adrenaline by bradykinin and angiotensin.
J. Physiol. 171, 98-108 (1964).

77. FERNANDES, M., G. ONESTI, R. FIORENTINI, K. E. KIM and C. SWARTZ: Effect of chronic administration of propranolol on the blood pressure and heart weight in experimental renal hypertension.
Life Sci. 18, 967-970 (1976).

78. FLECKENSTEIN, A. H.,J. DÖRING und H. KAMMERMEIER: Einfluß von Beta-Rezeptorblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser.
Klin. Wochenschr. 46, 343-351 (1968).

79. FOLKOW, B.: Role of the vascular factor in hypertension.
Contr. Nephrol. 8, 81-94 (1977).

80. FOLKOW, B., G. GRIMBY and O. THULESIUS: Adaptive structural changes of the vascular wall in hypertension and their relationship to the control of peripheral resistance.
Acta Physiol. Scand. 44, 255-272 (1958).

81. FORMAN, B. H. and P. J. MULROW: Suppression of plasma renin activity by propranolol: Correlation with plasma propranolol levels.
Pros. Soc. Exp. Biol. Med. 146, 530-533 (1974).

82. FRAY, J. C. S.: Mechanism of increased renin release during sodium deprivation.
Am. J. Physiol. 234, F376-380 (1978).

83. FRAY, J. C. S., L. G. SIWEK, W. STRULL, R. N. STELLER and J. M. WILSON: Influence of dietary sodium on renin activity and arterial pressure during anaesthesia.
Am. J. Physiol. 231, 1185-1190 (1976).

84. FREEMAN, R. H., J. O. DAVIS, R. W. GOTSHALL, J. A. JOHNSON and W. S. SPIELMAN: The signal perceived by the macula densa during changes in renin release.
Circ. Res. 35, 307-315 (1974).

85. FREER, R. J.: Calcium and angiotensin tachyphylaxis in rat uterine smooth muscle.
Am. J. Physiol. 228, 1423-1430 (1975).

86. GABELMAN, E. H. and P. A. RONDELL: Protracted pressor response to angiotensin after bilateral nephrectomy in rats.
Circ. Res. 18, 705-713 (1966).

87. GACHALYI, B., A. KALDOR and K. KALLAY: Effect of propranolol on plasma renin level and angiotensin sensitivity in man.
Int. J. Clin. Pharmacol. 13, 196-198 (1976).

88. GAVRAS, H., H. R. BRUNNER, E. D. VAUGHAN and J. H. LARAGH: Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats.
Science 180, 1369-1372 (1973).

89. GEBHARDT, W., H. REINDELL, K. KÖNIG und C. BÜCHNER: Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptorenblockade.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 31, 99-107 (1965).

90. GENEST, J., W. NOWACZYNSKI, W. KOIW, T. SANDOR and P. BIRON: Adrenocortical function in essential hypertension. In: K. D. BOCK, P. R. COTTIER (Eds.): Essential Hypertension, Heidelberg: Springer Verlag 1960, 143-164.

91. GOLDBLATT, H., J. LYNCH, R. F. HANZAL and W. W. SUMMERVILLE: Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med. 59, 347-379 (1934).

92. GOORMAGHTIGH, N.: Existence of an endocrine gland in the media of the renal arterioles. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42, 688-689 (1939).

93. GORDON, R. D., O. KÜCHEL, G. W. LIDDLE and D. P. ISLAND: Role of the sympatheic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. J. Clin. Invest. 46, 599-605 (1967).

94. GOTSHALL, R. W., J. O. DAVIS, R. E. SHADE, W. SPIELMAN, J. A. JOHNSON and W. BRAVERMAN: Effect of renal denervation on renin release in sodium-depleted dogs. Am. J. Physiol. 225, 344-349 (1973).

95. GOTSHALL, R. W. J. O. DAVIS, E. H. BLAINE, X. J. MUSSACCHIA, B. BRAVERMAN, R. FREEMAN and J. A. JOHNSON: Increased renin release during renal arteriolar dilatation in dogs. Am. J. Physiol. 227, 251-255 (1974).

96. GREISHEIMER, E. M.: The circulatory effects of anesthetics. In: W. F. HAMILTON and P. DOW (Eds.): Handbook of Physiology, Circulation, Vol. III, Washington, D.C.: 1965, 2477-2510.

97. GROSS, F.: Renin und Hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? Klin. Wochenschr. 36, 693-706 (1958).

98. GROSS, F. and K. D. BOCK: Some contributions to the pharmacology of synthetic angiotensin. Circulation 25, 193-202 (1962).

99. GROSS, F., K. D. BOCK und H. TURRIAN: Untersuchungen über die Blutdruckwirkung von Angiotensin. Helv. Physiol. Acta 19, 42-57 (1961).

100. GROSS, F., D. MONTAGUE, R. ROSAS and D. F. BOHR: Cardiac action of vasoactive polypeptides in the rat. I. Angiotensin. Circ. Res. 16, 151-161 (1965).

101. HABER, E., J. SANCHO, R. RE, J. BURTON and A. C. BARGER: The role of renin the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal man. Clin. Sci. Mol. Med. 48, 49s-52s (1975).

102. HALLAUER, W.: Zur Abhängigkeit der Angiotensinwirkung vom Sympathikustonus.
Fortschritte der Medizin 18, 708-710 (1972).

103. HALLAUER, W. und J. SCHIRMEISTER: Änderung der Angiotensinwirkung auf den Blutdruck des wachen Menschen durch Blockade der Alpha- und Beta-Rezeptoren.
Therapiewoche 20, 3326-3328 (1970).

104. HAMER, J. and E. SOWTON: Cardiac output after beta-adrenergic blockade in ischaemic heart disease.
Brit. Heart J. 27, 892-895 (1965).

105. HARTWICH, A.: Der Blutdruck bei experimenteller Urämie und partieller Nierenausscheidung.
Zschr. Ges. Exp. Med. 69, 462-481 (1930).

106. HAYDUK, K.: Untersuchungen der Reninkonzentration in Plasma, Gewebshomogenisaten und Urin bei Mensch und Versuchstier.
Habilitationsschrift, Tübingen: 1973.

107. HAYDUK, K., R. BOUCHER and J. GENEST: Renin activity in urine, plasma, and renal cortex of dogs during changes in sodium balance.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136, 399-402 (1971).

108. HEEG, E. und K. MENG: Die Wirkung des Bradykinins, Angiotensins und Vasopressins auf Vorhof, Papillarmuskel und isoliert durchströmte Herzpräparate des Meerschweinchens.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Exp. 250, 35-41 (1965).

109. HELMCHEN, U.: Der relative Reninismus als ein pathogenetisches Prinzip der renalen Hypertonie.
Habilitationsschrift, Tübingen: 1973.

110. HELMCHEN, U., H. DIENEMANN, U. KNEISSLER, R. STAHL und E. J. KICHERTZ: Renin-Angiotensin-System und Hochdruck.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 43, 138-144 (1977).

111. HOFBAUER, K. G., H. ZSCHIEDRICH, E. HACKENTHAL and F. GROSS: Function of the renin-angiotensin system in the isolated perfused rat kidney.
Circ. Res. Suppl. I 34/35, 193-201 (1974).

112. HOFBAUER, K. G., A. KONRADS, K. SCHWARZ and U. WERNER: Role of cyclic AMP from the isolated perfused rat kidney.
Klin. Wochenschr. Suppl. I 56, 51-59 (1978).

113. HOFFMAN, B. F. and D. H. SINGER: Appraisal of the effects of catecholamines on cardiac electrical activity.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 139, 914-939 (1967).

114. HOOBLER, S., J. SCHROEDER, P. BLAQUIER and Y. DEMIRJIAN: Further studies on the mechanism whereby nephrectomy augments the pressor response to renin.
Can. Med. Assoc. J. 90, 227-231 (1964).

115. INAGAMI, T. and K. MURAKAMI: Pure renin: Isolation from hog kidney and charactization.
J. Biol. Chem. 252, 2978-29 (1977).

116. ISRAELIT, A. H., F. C. RECTOR and D. W. SELDIN: The influence of perfusate composition and perfusion rate on glomerular capillary hydrostatic pressure.
Proc. Ann. Meeting Am. Soc. Nephrol., 6th, Washington D.C., 1973, 53.

117. JÄHRHULT, J.: Comparative effects of angiotensin and norepinephrine on resistance, capacitance and precapillary sphincter vessels in cat skeletal muscle.
Acta Physiol. Scand. 81, 315-324 (1971).

118. JOHNS, E. J. and B. SINGER: Specifity of blockade of renal renin release by propranolol in the cat.
Clin. Sci. Mol. Med. 47, 331-343 (1974).

119. JOHNS, E. J., H. K. RICHARDS and B. SINGER: Effects of adrenaline, noradrenaline, isoprenaline and salbutamol on the production and release of renin by isolated cortical cells of the cat.
Br. J. Pharmacol. 53, 67-73 (1975).

120. JOHNSON, J. A., J. O. DAVIS and J. S. BAUMBER: Effects of hemorrhage and chronic sodium depletion on hepatic clearance of renin.
Am. J. Physiol. 220, 1677-1682 (1971).

121. JOHNSON, J. A., J. O. DAVIS and R. T. WITTY: Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney.
Circ. Res. 29, 646-653 (1971).

122. JOHNSON, B. F., I. K. SMITH, J. LA BROOY and C. BYE: The nature of the ß-adrenoceptor controlling plasma renin activity in man.
Clin. Sci. Mol. Med. 51, 113s-115s (1976).

123. JOHNSTON, C. J., F. A. O. MENDELSOHN, J. H. HUTCHINSON and B. MORRIS: Composition of juxtaglomerular granules isolated from rat kidney cortex.
In: M. P. SAMBHI (Ed.): Mechanisms of hypertension, Amsterdam: Excerpta Med. 1973, 238-248.

124. KALOYANIDES, G. J., R. D. BASTRON and G. F. DI BONO: Effect of ureteral clamping and increased renal arterial pressure on renin release.
Am. J. Physiol. 225, 95-99 (1973).

125. KAPLAN, N. M. and J. G. SILAH: The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease.
J. Clin. Invest. 43, 659-669 (1964).

126. KARPPANEN, H.: Effect of propranolol on the blood pressure of normotensive and pinealectomized rats.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 281, 1-12 (1974).

127. KATZ, A. M., D. I. REPKE, M. TADA and S. CORKEDALE: Propranolol-induced inhibition of cardiac microsomal calcium-uptake, calcium-binding, and epinephrine-stimulated adenylate cyclase.
Cardiovasc. Res. 8, 541-549 (1974).

128. KAYALAAP, S. O. and B. K. KIRAN: Mechanism of a sympathomimetic action of propranolol in dog.
Br. J. Pharmacol. Chemother. 28, 15-22 (1966).

129. KEIM, K. L. and E. B. SIGG: Activation of central sympathetic neurons by angiotensin II.
Life Sci. 10, 565-574 (1971).

130. KHAIRALLAH, P. A., I. H. PAGE, F. M. BUMPUS and R. K. TURKER: Angiotensintachyphylaxis and its reversal.
Circ. Res. 19, 254-274 (1966).

131. KHAIRALLAH, P. A., D. DAVILA, N. PAPANICOLAOU, N. M. GLENDE and P. MEYER: Effects of angiotensin infusion on catecholamine uptake and reactivity in blood vessels.
Circ. Res. Suppl. II 28/29, 96-104 (1971).

132. KIRAN, B. K. and P. A. KHAIRALLAH: Angiotensin and norepinephrine efflux.
Europ. J. Pharmacol. 6, 102-108 (1969).

133. KIRCHNER, K. A., T. A. KOTCHEN, J. H. GALLA and R. G. LUKE: Importance of chloride for acute inhibition of renin by sodium chloride.
Am. J. Physiol. 235, F444-F450 (1978).

134. KOCH-WESER, J.: Myocardial actions of angiotensin.
Circ. Res. 14, 337-344 (1964).

135. KOHLSTEDT, K. G. and I. H. PAGE: The liberation of renin by perfusion of kidneys following reduction of pulse pressure.
J. Exp. Med. 72, 201-216 (1940).

135a. KOTCHEN, T. A., K. I. MAULI, R. LUKE, D. REES and W. FLAMENBAUM: Effect of acute and chronic calcium administration on plasma renin.
J. Clin. Invest. 54, 1279-1286 (1974).

136. KRASNEY, J. A.: Effects of angiotensin on stroke volume and regional blood flow and resistance.
Am. J. Physiol. 215, 1454-1461 (1968).

137. KRASNEY, J. A., F. T. PAUDLER, D. C. SMITH, L. D. DAVIS and W. B. YOUMANS: Mechanisms of cardiovascular action of angiotensin.
Am. J. Physiol. 209, 539-544 (1965).

138. KRASNEY, J. A., F. T. PAUDLER, P. M. HOGAN, R. F. LOWE and W. B. YOUMANS: Peripheral adrenergic basis for cardiovascular action of angiotensin.
Am. J. Physiol. 211, 1447-1450 (1966).

139. LA GRANGE, R. G. and C. H. SCHMID: Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. Effect on renin release during controlled changes in renal hemodynamics.
Circ. Res. 33, 704-712 (1973).

140. LANDS, A. M., ARNOLD, A., J. P. MC ANLIFF, F. P. LUDUENA and J. G. BROWN: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature 214, 597-598 (1967).

141. LANGLEY, J.N.: On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare.
J. Physiol. (London) 33, 374-413 (1905).

142. LARAGH, J. H., M. ANGERS, W. G. KELLY and S. LIEBERMAN: Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man.
J. A. M. A. 174, 234-240 (1960).

143. LEDSOME, J. R., KELLETT, R. P. and BURKHARDT, S. M.: The ability of propranolol to antagonize induced changes in heart rate.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 188, 198-206 (1974).

144. LIEBAU, H., A. DISTLER und H. P. WOLFF: Indirekte sympathomimetische Wirkung von Angiotensin II an isolierten Blutgefäßen.
Klin. Wochenschr. 44, 322-326 (1966).

145. LOEFFLER, J. R., J. R. STOCKIGT and W. F. GANONG: Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the increase in renin secretion produced by stimulation on the renal nerves. Neuroendocrinology 10, 129-138 (1972).

146. LYDTIN, H. und N. ZÖLLNER: Über die Wirkung einer adrenergen ß-Rezeptorenblockade auf die Kontraktilität des gesunden menschlichen Herzens. Zschr. Ges. Inn. Med. 143, 67-78 (1967).

147. MEURER, K. A., L. MAXRATH, A. HELBER und W. KAUFMANN: Über die Beteiligung $ß_1$- und $ß_2$-adrenerger Rezeptoren an der Renin-Freisetzung. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1296-1299 (1976).

148. MEYER, P., A. PAPADIMITROU and M. WORCEL: Specific supersensitivity of smooth muscle to angiotensin II after nephrectomy. Br. J. Pharmacol. 51, 435-439 (1974).

149. MEYER, P., J. MENARD, N. PAPANICOLAU, J. M. ALEXANDRE, C. DEVAUX and P. MILLIEZ: Mechanism of renin release following furosemide diuresis in rabbits. Am. J. Physiol. 215, 908-915 (1968).

150. MICHELAKIS, A. M. and H. MIZUKOSHI: Distribution and disappearance rate of renin in man and dog. J. Clin. Endocr. Metab. 33, 27-34 (1971).

151. MOORE, A. and P. A. KHAIRALLAH: Further studies on angiotensin tachyphylaxis. J. Pharmacol. Exp. Ther. 197, 575-581 (1976).

152. MOORE, A. F., F. M. BUMPUS and P. A. KHAIRALLAH: New approaches to the study of angiotensin tachyphylaxis. Mayo Clinic Proc. 52, 446-448 (1977).

153. MUELLER, H.S., J. J. GREGORY, S. GIANNELLI and S. M. AYRES: Systemic hemodynamic and myocardial metabolic effects of isoproterenol and angiotensin after open-heart surgery. Circulation 42, 491-500 (1970).

154. NASH, F. D., H. H. ROSTORFER, M. D. BAILIE, R. L. WATHEN and E. G. SCHNEIDER: Renin release. Relation to renal sodium load and dissociation from hemodynamic changes. Circ. Res. 22, 473-487 (1968).

155. NG, K. K. F. and J. R. VANE: Conversion of angiotensin I to angiotensin II. Nature 216, 762-766 (1967).

156. NIES, A. S., G. H. EVANS and D. G. SHAND: Regional hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in the unanesthetized primate. Am. Heart J. 85, 97-102 (1973).

157. NISHITH, S. D., L. D. DAVIS and W. B. YOUMANS: Cardiovascular action of angiotensin. Am. J. Physiol. 202, 237-240 (1962).

158. NOLAN, J. P., L. A. COBB and J. I. THOMPSON: Circulatory responses to angiotensin in man. Clin. Pharmacol. Ther. 8, 235-242 (1967).

159. NOLLY, H. L., A. REID and W. F. GANONG: Effect of theophylline and adrenergic blocking drugs on the renin response to norepinephrine in vitro. Circ. Res. 35, 575-579 (1974).

160. OATES, J. A., A. R. WHORTON, J. F. GERKENS, R. A. BRANCH, J. H. HOLLIFIELD and J. C. FRÖLICH: The participation of prostaglandins in the control of renin release. Fed. Proc. 38, 72-74 (1979).

161. PAGE, I. H. and O. M. HELMER: A cristalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator. J. Exp. Med. 71, 29-42 (1940).

162. PAGE, I. H. and O. M. HELMER: Angiotensin activator, renin and angiotensin-inhibitor, and the mechanism of angiotensin tachyphylaxis in normal, hypertensive and nephrectomized animals. J. Exp. Med. 71, 495-519 (1940).

163. PAGE, I. H. and F. M. BUMPUS: Angiotensin. Physiol. Rev. 41, 331-390 (1961).

164. PAGE, I. H. and F. OLMSTED: Hemodynamic effects of angiotensin, norepinephrine and bradykinin continously measured in unanesthetized dogs. Am. J. Physiol. 201, 92-96 (1961).

165. PAIVA, T. B., L. JULIANO, V. L. A. NONAILHETAS and A. C. M. PAIVA: The effect of pH on tachyphylaxis to angiotensin peptides in the isolated guinea pig ileum and rat uterus. Eur. J. Pharmacol. 25, 191-196 (1974).

166. PALAIC, D. and P. LEMORVAN: Angiotensin tachyphylaxis in guinea-pig aortic strips. J. Pharmacol. Exp. Ther. 179, 522-531 (1971).

167. PASSO, S. S., T. A. ASSAYKEEN, K. OTSUKA, B. L. WISE, A. GOLDFIEN and W. F. GANONG: Effect of stimulation of the medulla oblongata on renin secretion in dogs. Neuroendocrinology 7, 1-10 (1971).

168. PEACH, M. J.: Renin-angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action. Physiol. Rev. 57, 313-370 (1977).

169. PETERS-HAEFELI, L.: Rate of inactivation of endogenous or exogenous renin in normal and in renin-depleted rats. Am. J. Physiol. 221, 1339-1345 (1971).

170. PETERS-HAEFELI, L., E. J. KIRCHHERTZ and R. BALLY: The mechanism of the augmentation of the pressor response to angiotensinamide and to adrenaline by ß-adrenoceptor blocking agents. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 300, 107-113 (1977).

171. PETTINGER, W. A., T. K. KEETON, W. B. CAMPBELL and D. C. HARPER: Evidence for a renal α-adrenergic receptor inhibiting renin release. Circ. Res. 38, 338-346 (1976).

172. PETTINGER, W. A., K. TANAKA, K. KEETON, W. B. CAMPBELL and S. N. BROOKS: Renin release, an artifact of anesthesia and its implications in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148, 625-630 (1975).

173. POULSEN, K.: Round table discussion on inactive renins. Fifth Scientific Meeting. International Society Hypertension, Paris: 1978.

174. PRICE, M. L. and PRICE, H. L.: Effects of general anesthetics on contractile responses of rabbit aortic strips. Anesthesiology 23, 16-20 (1962).

175. PRICHARD, B. N. C., M. E. CONOLLY, D. G. SHANDS and J. A. OATES: ß-adrenoceptor blocking drugs. In: F. GROSS (Ed.): Handbook of Experimental Pharmacology, Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1977, 589-606.

176. RASCHER, W., J. F. E. MANN, A. SCHÖMIG, R. DIETZ and J. B. LÜTH: Effects of ß-adrenergic blocking agents on peripheral vascular resistance. Klin. Wochenschr. Suppl. I 56, 87-90 (1978).

177. REGOLI, D.: Pressor action of betablocking agents in rats. Can. J. Physiol. Pharmacol. 48, 481-489 (1970).

178. REID, I. A., B. J. MORRIS and W. F. GANONG: The renin-angiotensin system.
Ann. Rev. Physiol. 40, 377-410 (1978).

179. RICHARDSON, D., A. STELLA, G. LEONETTI, A. BARTORELLI, A. ZANCHETTI: Mechanisms of renal release of renin by electrical stimulation of the brain stem in the cat.
Circ. Res. 34, 425-434 (1974).

180. RISLER, N. R., S. F. RABITO, R. E. ORTEGO, B. N. SPITZ, M. DAFFRA and A. BINIA: Changes in pressor activity of angiotensin II induced by pentolinium and phenobarbital in rats.
Acta Physiol. Latinoam. 24, 535-538 (1974).

181. ROSE, J. C., P. A. KOT, J. N. COHN, E. D. FROIS and G. E. ECKERT: Comparison of effects of angiotensin and norepinephrine on pulmonary circulation, systemic arteries and veins, and systemic vascular capacity in the dog.
Circulation 25, 247-253 (1962).

182. ROSS, G. and F. N. WHITE: Role of catecholamine release in cardiovascular response to angiotensin.
Am. J. Physiol. 211, 1419-14 (1966).

183. SCHAECHTELIN, G., D. REGOLI and F. GROSS: Quantitative assay and disappearance rate of circulating renin.
Am. J. Physiol. 206, 1361-1364 (1964).

184. SCHMITT, H. et Mme. H. SCHMITT: Modifications des effets hypertenseurs de l'angiotensine par les agents adrénergiques et antiadrénergiques.
Arch. Int. Pharmacodyn. 171, 31-47 (1968).

185. SCHNEIDER, E. G., H. H. ROSTORFER and F. D. NASH: Distribution volume and metabolic clearance rate of renin in anaesthetized nephrectomized dogs.
Am. J. Physiol. 215, 1115-1122 (1968).

186. SCHNEIDER, E. G., R. E. LYNCH, L. R. WILLIS and F. G. KUOX: The effect of potassium infusion on proximal sodium reabsorption and renin release in the dog.
Kidney Int. 2, 197-202 (1972).

187. SCHÜMANN, H. J., K. STARKE, U. WERNER and R. HELLERFORTH: The influence of angiotensin on the uptake of noradrenaline by the isolated heart of the rabbit.
J. Pharm. Pharmc. 22, 441-446 (1970).

188. SCHWYZER, R., B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER, W. RITTEL und W. ZUBER: Synthese von Hypertensin-Peptiden.
Chimia (Aaran) 11, 335-336 (1957).

189. SEALEY, J. E., C. MOON, J. H. LARAGH and M. ALDERMAN: Plasma prorenin: Cryoactivation and relationship to renin substrate in normal subjects. Am. J. Med. 61, 731-738 (1976).

190. SEVERS, W. B.: Cardiovascular effects of angiotensin II mediated by the central nervous system. In: G. ONESTI, M. FERNANDES and K. E. KIM (Eds.): Regulation of blood pressure by the central nervous system, New York: Grune & Stratton 1976, 203-212.

191. SHADE, R. E., J. O. DAVIS, J. A. JOHNSON and R. T. WITTY: Effects of renal arterial infusion of sodium and potassium on renin secretion in the dog. Circ. Res. 31, 719-727 (1972).

192. SHARMA, R. P., C. M. STOWE and A. L. GOOD: Studies on the distribution and metabolism of thiopental in cattle, sheep, goats and swine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 172, 128-137 (1970).

193. SHIBOUTA, Y., K. NISHIKAWA, S. KIKUCHI and K. SHIMAMOTO: Renal effects of propranolol, practolol and butoxamine in pentobarbital-anesthetized rats. Eur. J. Pharmacol. 53, 201-208 (1979).

194. SIMPSON, F. O.: Renal vasculature and hypertensive mechanisms. Circ. Res. Suppl. II 26/27, 235-244 (1970).

195. SIMPSON, S. A., A. J. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW und T. REICHSTEIN: Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. Experientia 9, 333-336 (1953).

196. SIVERTSSON, R.: The hemodynamic importance of structural vascular changes in essential hypertension. Acta Physiol. Scand. Suppl. 343, 3-56 (1970).

197. SKEGGS, L. T., W. H. MARSH, J. R. KAHN and N. P. SHUMWAY: The existence of two forms of hypertensin. J. Exp. Med. 99, 275-282 (1954).

198. SKEGGS, L. T., K. E. LENTZ, J. R. KAHN, N. P. SHUMWAY and K. R. WOODS: Amino acid sequence of hypertensin II. J. Exp. Med. 104, 193-197 (1956).

199. SKINNER, S. L., J. W. MC CUBBIN and I. H. PAGE: Control of renin secretion. Circ. Res. 15, 64-76 (1964).

200. STARKE, K.: Beziehungen zwischen dem Renin-Angiotensin-System und dem vegetativen Nervensystem.
Klin. Wochenschr. 50, 1069-1081 (1972).

201. STARKE, K. and SCHÜMANN, H. J.: Interactions of angiotensin, phenoxybenzamine and propranolol on noradrenaline release during sympathetic nerve stimulation.
Eur. J. Pharmacol. 18, 27-30 (1972).

202. STASZEWSKA-BARCZAK, J. and J. R. VANE: The release of catecholamines from the adrenal medulla by peptides.
Br. J. Pharmacol. 30, 655-667 (1967).

203. STOUDER, D. A. and R. L. WATHEN: Augmented vascular response of the nephrectomized rat to angiotensin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 141, 548-551 (1972).

204. STRANG, K. D., R. VANDONGEN, M. H. POESSE and W. H. BIRKENHÄGER: Failure of α-adrenergic stimulation by phenylnephrine to enhance renin secretion in the isolated rat kidney.
Eur. J. Pharmacol. 45, 141-144 (1977).

205. TARAZI, R. C. and H. P. DUSTAN: Beta-adrenergic blockade in hypertension.
Am. J. Cardiol. 29, 633-640 (1972).

206. THURAU, K., J. SCHNERMAN, W. NAGEL, M. HORSTER and M. WOHL: Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus.
Circ. Res. Suppl. II 20/21, 79-90 (1967).

207. THURAU, K., H. DAHLHEIM, A. GRÜNER, J. MASON and P. GRANGER: Activation of renin in the single juxtaglomerular apparatus by sodium chloride in the tubular fluid at the macula densa.
Circ. Res. Suppl. II 30/31, 182-186 (1972).

208. THURSTON, H. and J. H. LARAGH: Prior receptor occupancy as a determinant of the pressor activity of infused angiotensin II in the rat.
Circ. Res. 36, 113-117 (1975).

209. TIGERSTEDT, R. und P. G. BERGMAN: Niere und Kreislauf.
Scand. Arch. Physiol. 8, 223-271 (1898).

210. TOBIAN, L.: Relationship of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin.
Circulation 25, 189-192 (1962).

211. TOBIAN, L., A. TOMBOULIAN and J. JANECEK: The effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. J. Clin. Invest. 38, 605-610 (1959).

212. UEDA, H., H. YASUDA, Y. TAKABATAKE, M. HZUKA, T. HZUKA, M. HIORI, M. YAMAMOTO and Y. SAKAMOTO: Increased renin release evoked by mesencephalic stimulation in the dog. Jap. Heart J. 8, 498-506 (1967).

213. ULRYCH, M., E. D. FRÖHLICH, H. P. DUSTAN and I. H. PAGE: Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man. Circulation 37, 411-416 (1968).

214. VANDER, A. J.: Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. Am. J. Physiol. 209, 659-662 (1965).

215. VANDER, A. J.: Inhibition of renin release in the dog by vasopressin and vasotocin. Circ. Res. 23, 605-609 (1968).

216. VANDER, A. J. and R. MILLER: Control of renin secretion in the anesthetized dog. Am. J. Physiol. 207, 537-546 (1964).

217. VANDER, A. J. and J. CARLSON: Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anesthetized dogs. Circ. Res. 25, 145-152 (1969).

218. VAVRA, I., H. TOM and E. GRESELIN: Chronic propranolol treatment in young spontaneously hypertensive and normotensive rats. Can. J. Physiol. Pharmacol. 51, 727-732 (1973).

219. VECSEI, P., E. HACKENTHAL and D. GANTEN: The renin-angiotensin-aldosterone system. Klin. Wochenschr. Suppl. I 56, 5-21 (1978).

220. VEYRAT, R. H., H. R. BRUNNER, E. D. MANNING and A. F. MULLER: Inhibition de l'activaté de la rénine plasmatique par le potassium. J. Urol. Nephrol. 73, 271-275 (1967).

221. WÄGERMARK, J., U. UNGERSTEDT and A. LJUNGQUIST: Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells of the kidney. Circ. Res. 22, 149-153 (1968).

222. WALDHÄUSL, W. K., C. P. LUCAS and J. W. CONN: Studies on the partial isolation of human renin.
Biochem. Biophys. Acta 221, 536-548 (1970).

223. WALTER, P. and E. BASSENGE: Effect of angiotensin on vascular smooth muscle.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 307, 70-82 (1969).

224. WATHEN, R. L., W. S. KINGSBURG, D. A. STOUDER, E. G. SCHNEIDER and H. H. ROSTORFER: Effects of infusion of catecholamines and angiotensin II on renin release in anesthetized dogs.
Am. J. Physiol. 209, 1012-1024 (1965).

225. WEBER, M. A., I. R. THORNELL and G. S. STOKES: Effect of hemorrhage with and without fluid replacement on plasma renin activity.
Am. J. Physiol. 225, 1161-1164 (1973).

226. WEBER, M. A., I. R. THORNELL and G. S. STOKES: Effect of beta-adrenergic blocking agents on plasma renin activity in the conscious rabbit.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 234-240 (1974).

227. WEBER, M. A., H. F. OATES and G. S. STOKES: Beta-adrenergic receptor and renin release: Studies with beta-adrenoceptor blocking agents in the conscious rabbit.
Clin. Sci. Mol. Med. 48, 89s-91s (1975).

228. WILTON, A. and P. I. S. JOSHI: Adrenergic receptors and renin release.
Lancet I, 698-699 (1977).

229. WINER, N., D. S. CHOKSHI, M. S. YOON and A. D. FREEDMAN: Adrenergic receptor mediation of renin secretion.
J. Clin. Endocrin. 29, 1168-1175 (1969).

230. WORCEL, M. P., G. A. MEYER, G. A. D'AURIAC and P. MILLIEZ: Role of angiotensin in normal blood pressure regulation.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 310, 251-263 (1969).

231. YAMAMOTO, J. and A. SEKIYA: On the pressor action of propranolol in the rat.
Arch. Int. Pharmacodyn. 179, 372-380 (1969).

232. YAMAMOTO, J. and A. SEKIYA: Further studies on the pressor action of propranolol in the rat.
Arch. Int. Pharmacodyn. 198, 347-354 (1972).

233. YAMAMOTO, J. and A. SEKIYA: Differences in the cardiac and pressor responses to propranolol of rats and guinea pigs.
Jap. J. Pharmacol. 24, 253-259 (1974).

234. ZANCHETTI, A. and A. STELLA: Neural control of renin release.
Clin. Sci. Mol. Med. 48, 215s-223s (1975).

235. ZEHR, J. E. and E. O. FEIGL: Suppression of renin activity by hypothalamic stimulation.
Circ. Res. 32 Suppl. 1, 17-27 (1973).

236. ZIMMERMAN, B. G.: Actions of angiotensin on adrenergic nerve endings.
Fed. Proc. 37, 199-202 (1978).

Herrn Prof. Dr. med. K. Hayduk danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für seine Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und für die anregenden Diskussionen bei der Abfassung der Arbeit.

Frau V. Schönherr danke ich für die wertvolle Hilfe bei dem experimentellen Teil meiner Untersuchungen. Für die freundliche Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen danke ich Fräulein G. Straub.

Lebenslauf

Am 11. September 1954 wurde ich, Karl Josef Osterziel, als Sohn des Josef Osterziel und seiner Ehefrau Maria Osterziel, geb. Gosolitsch, in Untereppach im Kreis Öhringen geboren.

Von 1961 - 1965 besuchte ich die Grundschule in Neckarsulm-Amorbach, danach das Albert-Schweitzer-Gymnasium in Neckarsulm, wo ich am 5. Juni 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1973/74 an der Ruhr-Universität Bochum. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1975 ab.
Danach immatrikulierte ich mich an der Universität Essen, wo ich am 31. August 1976 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand.
Im Sommersemester 1977 wechselte ich an die Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Den Zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung legte ich im August 1979 ab.
Anschließend absolvierte ich das Praktische Jahr am Katharinenhospital der Stadt Stuttgart. Den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 20. Oktober 1980.